

表 1-2-7 膨疹を生じる疾患

疾患名	皮疹の特徴	その他の特徴
蕁麻疹	基本的には円形であるが、癒合して地図状を呈することもある。物理性蕁麻疹は刺激を受けた部位に一致した皮疹を生じる。また、コリン性蕁麻疹は粟粒大の小さい皮疹であることが多い	基本的には皮膚のみの症状
色素性蕁麻疹	類円形の褐色局面を擦過することで膨疹を生じる	多発している場合には、悪心、嘔吐や下痢、腹痛、頭痛、動悸、呼吸困難などを生じることがある
Schnitzler 症候群	円形で大きさはさまざま。痒みがないことが多い	単クローン性 IgM 血症がみられる。発熱や関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫、骨異常がみられることもある
クリオピリン関連周期熱症候群	円形で大きさはさまざま。痒みがないことが多い	発熱や関節痛を伴う。重症の場合は、関節炎、感音性難聴のほか、中枢神経系の症状や骨変形がみられる
虫刺症	蚊などに刺された部位に生じる	基本的には皮膚のみの症状

6. 下腿に硬結をきたす皮膚疾患

概念 硬結 (induration) とは、皮膚・皮下の「硬い結節 (しこり)」である。大きく炎症性と腫瘍性のものがあり、前者は全身性あるいは局所性の、また一過性あるいは進行性の炎症によって生じ、後者にはさまざまな良性あるいは悪性の皮膚腫瘍・皮下腫瘍が含まれる。表 1-2-8 にそれらの疾患の特徴をまとめた。

原因 局所性炎症の原因としては細菌・真菌感染症のほか、静脈血栓、血管炎などがある。全身性炎症の原因としては、薬剤や細菌・抗酸菌アレルギーのほか、サルコイドーシス、ベーチェット病、小葉性脂肪織炎、膠原病、肉芽腫症、

血管炎などがある。腫瘍としては母斑・癬痕から各種良性・悪性軟部腫瘍が含まれるが、皮膚悪性リンパ腫、転移性皮膚癌も忘れてはいけない。

臨床的特徴 発赤、熱感、圧痛などの炎症徴候の有無から炎症性か腫瘍性か鑑別し、全身症状やその他特徴的な随伴症状の有無、血液検査所見や全身画像検索にて感染症や全身性疾患を鑑別する。抗菌薬やステロイド投与による診断的治療や、皮膚生検による病理診断によって確定診断する。

(金澤伸雄)

表 1-2-8 下腿に硬結をきたすおもな皮膚疾患の分類と特徴

	局在	分布	病態	疾患	検査所見	治療
炎症性	局所性	単発性	細菌感染症	せつ、よう	白血球増多, CRP 上昇, 細菌培養	抗菌薬, 切開排膿
			静脈血栓	血栓性静脈炎	D-ダイマー高値	血栓溶解薬
		多発性	真菌感染症	スポロトリコーシス	皮膚生検, 真菌培養	抗真菌薬, ヨウ化カリウム, 温熱療法
			血管炎	皮膚型結節性多発動脈炎	皮膚生検	ステロイド
	全身性	多発性	薬剤・細菌アレルギー, サルコイドーシス, ベーチェット病, ハンセン病など	結節性紅斑	白血球増多, CRP 上昇, 皮膚生検	NSAIDs, ヨウ化カリウム, ステロイド, サリドマイド
			結核アレルギー	硬結性紅斑	皮膚生検, ツベルクリン反応陽性	抗結核薬
			プロテアーゼ消化	α 1-アンチキモトリプシン欠損症, 膵炎に伴う脂肪織炎	膵酵素高値, 皮膚生検	ステロイド

(表 1-2-8 つづき)

炎症性	局在	分布	病態	疾患	検査所見	治療
炎症性	全身性	多発性	原因不明の小葉性脂肪織炎	Weber-Christian 病	皮膚生検	ステロイド
			膠原病	深在性エリテマトーデス	抗核抗体陽性	ヒドロキシクロロキン硫酸塩, ステロイド
				深在性モルフィア	皮膚生検	ステロイド
			肉芽腫症	皮下型環状肉芽腫	皮膚生検	ステロイド
				皮下型サルコイドーシス	ACE 高値, 可溶性 IL-2 受容体高値, 皮膚生検	トラニラスト, ミノサイクリン塩酸塩, ステロイド
			血管炎	結節性多発動脈炎	皮膚生検	ステロイド
				好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	皮膚生検, 好酸球増多, ANCA 陽性	ステロイド, メボリズマブ
腫瘍性	局所性	単発性	母斑	青色母斑	ダーモスコピー	経過観察, 切除
			良性腫瘍	肥厚性癬痕, ケロイド	皮膚生検	トラニラスト
				皮膚線維腫	皮膚生検	切除
		悪性腫瘍	隆起性皮膚線維肉腫	皮膚生検	拡大切除	
			未分化多形肉腫	皮膚生検	拡大切除	
		多発性	T 細胞リンパ腫	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	皮膚生検, サザンブロット	化学療法
	B 細胞リンパ腫		皮膚原発びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫 (下肢型)	皮膚生検, サザンブロット	化学療法, リツキシマブ	
	全身性		転移性皮膚癌	転移性皮膚癌	皮膚生検	化学療法

7. 紅皮症をきたす皮膚疾患

概念 紅皮症とは、全身の皮膚の 90% 以上を紅斑が占めている状態を指す症状名である。

原因 先行する炎症性皮膚疾患、自己免疫性皮膚疾患の悪化により、続発して生じることが多い。薬剤性の紅皮症もしばしばみられる。それ自体が紅皮症を呈する疾患（一部の皮膚悪性リンパ腫など）もある。また、感染症に伴う紅皮症、移植片対宿主病による紅皮症、内臓悪性腫瘍に随伴して生じる紅皮症などが知られている。

臨床的特徴 基本的には紅斑を呈するが、慢性化すると色素沈着を混じり、紅褐色調のこともある。落屑、びらん、角化がみられることがあり、痒みは強いことが多い。しばしば体重減少、表在リンパ節腫脹を伴う。一部きれいに健常皮膚が残ることもある。毛包や爪母に炎症が波及した場合

には、脱毛や爪の変形をきたす。

診断・治療 乾癬や毛孔性紅色秕糠疹では掌蹠の角化がみられやすく、乾癬や皮膚悪性リンパ腫では爪の変形がみられやすいなど、ある程度原疾患ごとの特徴はあるが、臨床所見のみで原疾患を特定することは困難であり、診断には、病理検査、血液検査、画像検査が必要となることが多い。治療は原疾患に基づいて行う。急速に出現した紅皮症では、薬剤性の可能性があり、迅速な対応が必要となる。免疫抑制薬は一部の原疾患に有用であるが、皮膚悪性リンパ腫や内臓悪性腫瘍、感染症に伴う紅皮症では、原疾患を悪化させる可能性があり、注意を要する。

(宮垣朝光)



3 Sweet 病

金澤 伸雄* 和田 吉弘*

I 病態

Sweet 病あるいは Sweet 症候群は、1964 年にプリマス総合病院の Sweet が、多形紅斑と似るが異なる皮疹を呈し、発熱、末梢血好中球増多、四肢頭頸部の有痛性紅斑と、真皮に密な好中球浸潤を認める組織所見を 4 主徴とする 8 症例をまとめ、急性熱性好中球性皮膚症 (acute febrile neutrophilic dermatosis) として報告したことに由来する、比較的新しい疾患概念である¹⁾。1994 年に米国皮膚科学会が生涯教育目的で掲載した von den Driesch の総説には、本疾患は古典的には、非特異的な呼吸器や腸管の感染症に続き、発熱や倦怠感を伴って中年女性の顔面、頸部、胸部、四肢に水疱やときに膿疱を混じる隆起した紅斑局面を生じるが、眼や関節、口腔粘膜だけでなく、肺や肝、腎、中枢神経系の病変も伴うとある²⁾。感染症や自己免疫疾患、ワクチン接種後など炎症性疾患に伴うものと、血液増殖性疾患や固形悪性腫瘍など悪性新生物に伴うものを合わせると約 25% が該当し、妊娠に伴うものは 2% とされるが、約 70% は原因不明である。最近の総説においても、臨床病型として、感染症や炎症性腸疾患、妊娠に伴い、原因不明のものを含む「古典型 (特発性)」、血液系あるいは固形悪性腫瘍に伴う「悪性腫瘍随伴型」、G-CSF などの薬剤使用に伴う「薬剤誘発型」に大別される³⁾。

古典型の診断基準として、Su & Liu の診断基準を改良した von den Driesch の基準が欧米で広く

用いられている²⁾。

主項目 (皮疹の臨床・病理所見) として、① 急激に発症する有痛性紅斑性局面あるいは結節、② 白血球破碎性血管炎を伴わない真皮への好中球優位の細胞浸潤

副項目 (全身の臨床・検査所見) として、① 38°C 以上の発熱、② 血液系あるいは固形悪性腫瘍、炎症性疾患あるいは妊娠などの基礎疾患に合併、または上気道あるいは消化器系の感染症あるいはワクチン接種に続発する、③ 副腎皮質ステロイドあるいはヨウ化カリウムの全身投与が奏効する、④ 20 mm/時以上の血沈亢進、CRP 陽性、8000/mm³以上の白血球増多、好中球 70% 以上のうち 3 項目以上の臨床検査値異常

このうち、主項目 2 つと副項目 2 つ以上陽性で Sweet 病と診断する。

本邦では、主項目 2 つは共通であるが、簡略化した副項目として、① 発熱、② 先行する上気道感染症または基礎疾患の存在、③ 好中球を主体とする末梢血白血球増多、④ CRP 陽性または血沈亢進、のうち 2 つ以上陽性で診断する、との溝口らの基準が広く用いられている⁴⁾。

壊疽性膿皮症、化膿性汗腺炎、Behçet 病、膿疱性乾癬などの各種好中球性皮膚症のなかで、Sweet 病は持久性隆起性紅斑などと同じく、局面状に広がり真皮を主な炎症の場とする疾患と位置づけられる⁵⁾。化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne ; PAPA) 症候群やピリン関連自己炎症性好中球性皮膚症 (pyrin-associated auto-

* Nobuo KANAZAWA & Yoshihiro WADA, 兵庫医科大学, 皮膚科学教室

KEY WORDS Sweet 病, Sweet 症候群, 急性熱性好中球性皮膚症, ヨウ化カリウム

inflammation with neutrophilic dermatosis ; PAAND) などの遺伝性自己炎症性疾患は、単一遺伝子変異により、これらの好中球性皮膚症がオーバーラップしたものとされる。

Sweet 病の病態として、von den Driesch は免疫複合体型血管炎、T 細胞活性化と好中球機能異常をあげるもいずれも実験的な根拠はないとしていたが²⁾、最近の総説では、悪性腫瘍や薬物との関連、疾患のトリガー、炎症シグナル異常や遺伝性素因などについて、患者検体やマウスモデルを用いた分子レベルでの解析によって蓄積されてきた知見を統一的に議論しようと試みられつつある³⁾。

1. 好中球の分化成熟異常、悪性形質転換

G-CSF は骨髄、血液、組織内で好中球の分化、成熟、活性化を引き起こすが、血液系あるいは固形悪性腫瘍や薬剤によるだけでなく、病原体に応答する自然免疫シグナルの一部として炎症期に異常に産生が亢進することにより、古典型 Sweet 病においても、基礎となる感染や自己免疫に伴って病的に上昇し発症要因となる。実際、Sweet 病の複数の症例において、症状の重症度に比例して血清 G-CSF 値が上昇していることが報告されている⁶⁾。また、患者血中好中球を単離すると高率にアポトーシスをきたすのに対し、患者血清とともに培養するとアポトーシスが減って生存率が向上することからも、血清 G-CSF が病態に関与することが示唆される。さらに、白血病細胞は G-CSF で分化成熟し皮膚への集積が誘導されることから、血液系悪性腫瘍に対する G-CSF 治療に伴う Sweet 病において皮膚に浸潤する好中球は、白血病細胞に由来する可能性がある⁷⁾。実際、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法により、Sweet 病病変部の好中球が血液および骨髄の悪性骨髄芽球と同じ遺伝子異常をもつことが示され⁸⁾、さらに最近、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) アレイと次世代シーケンスを組み合わせることにより、急性骨髄性白血病に合併した Sweet 病の病変部に浸潤する成熟好中球に、骨髄の腫瘍性前駆細胞と同じ FLT3 変異が検出さ

れ、共通の前駆細胞を起源とするクローンであることが示唆されている⁹⁾。

2. 刺激による誘発、皮膚への集積

薬剤、感染症や悪性腫瘍などさまざまな誘因が Sweet 病という特徴的な臨床病理学的表現型をきたすということは、当初から Sweet が指摘していたように、この疾患がある種の過敏反応であることを示唆する。薬物、細菌、ウイルス、腫瘍抗原に対する免疫反応によってサイトカインカスケードが動くことが示されているが、抗体や補体、免疫複合体は関与しない¹⁰⁾。さらに、Sweet 病が光線テストやさまざまな外傷で誘発されることも報告されており、UVB が好中球を活性化し、TNF α と IL-8 の産生を誘導することも知られている¹¹⁾。好中球が血管から出て真皮内に浸潤するには、TNF α によって活性化し各種接着因子を発現した内皮との相互作用が必要であるが、骨髄芽球は細胞表面の接着因子受容体の発現を増加させ、活性化していない内皮からも遊出する可能性がある。同時に TNF α や IL-1 β などの炎症性サイトカインを分泌し、正常な好中球も浸潤できる炎症環境を作り出す¹²⁾。

3. 免疫メディエーターの異常

古典型 Sweet 病では IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IFN γ などの Th1 サイトカインが血清中でも皮疹でも増加しており、皮疹ではさらに Th2 サイトカインの減少が示されている¹³⁾。Th1 細胞は TNF α と IFN γ を産生し、好中球を強力に誘導、活性化する。Sweet 病では Th17 細胞と関連サイトカインの関与も示されており、IL-17 は TNF α 、IL-1 β 、IFN γ と相乗的に働き、接着分子や IL-8 などのケモカインを誘導して好中球を動員する。さらに、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が誘導され、好中球と周皮細胞が変化し基底膜のリモデリングが進む¹⁴⁾。G-CSF と GM-CSF の産生も IL-17 によって増加し、好中球の活性化と増殖を促す。そのほかにも、Sweet 病では CD40/CD40 リガンド、CD56、L セレクチン、シアル酸結合免

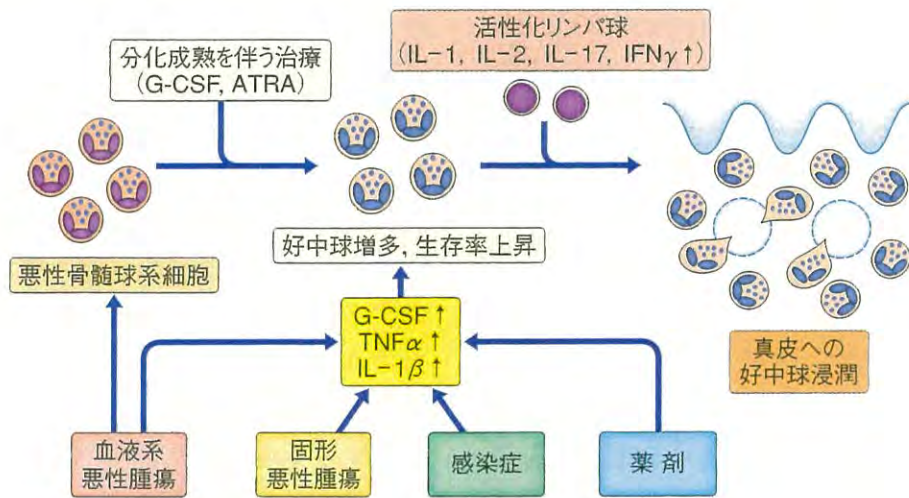


図1 Sweet病の病態仮説
ATRA：オールトランス型レチノイン酸

(文献3)をもとに作成

疫グロブリン型レクチン (Siglec), ミエロペルオキシターゼ (MPO), TIMP-1, IL-5, IL-12, IL-13, TGF β , VEGF などの炎症マーカーの上昇が報告されており, 抗原提示細胞を介した自然免疫応答と獲得免疫応答のクロスリンクの関与が示唆される。

4. 遺伝的素因

HLA-B54 陽性日本人において Sweet 病に対する遺伝的感受性が高いことは以前から知られているが¹⁵⁾, 最近, 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, 以下 FMF) や Majeed 症候群, 慢性再発性多発性骨髄炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis; CRMO), 滑膜炎・瘡瘡・膿疱症・骨化過剰症・骨炎 (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis; SAPHO) 症候群などの自己炎症性疾患との遺伝的共感受性が報告されている¹⁶⁾。FMF の原因である *MEFV* 遺伝子がコードするピリンは細胞内パターン認識受容体として, また IL-1 β の産生に重要なインフラマソームの制御因子として機能する。Sweet 病においても *MEFV* 遺伝子のヘテロ接合性変異の関連が報告されており, IL-1 β 産生の制御異常に関わる可能性がある¹⁷⁾。一方, 悪性腫瘍随伴型 Sweet 病と関連する可能性のある遺伝子として, イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 (以下 *IDH1*) 遺伝子の変異が

報告されている¹⁸⁾。*IDH1* はヒストンと DNA を変化させることで遺伝子発現に影響を与えるため, 骨髄増殖性疾患において, その変異により多くの遺伝子が異常発現する。さらに, 免疫系において細胞増殖やシグナル伝達に重要なプロテインチロシンホスファターゼ非受容体 6 型 (*PTPN6/SHP-1*) 遺伝子の機能喪失型変異が, 血液系悪性腫瘍患者や好中球性皮膚症のマウスモデル¹⁹⁾, さらには Sweet 病患者で関連が見出されている²⁰⁾。以上の結果から, Sweet 病はインフラマソーム-IL-1 β 産生経路の異常活性化をきたす多遺伝子性疾患であることが示唆される。

5. 病態のまとめ

これまで紹介してきたように, Sweet 病の病態は複雑で多因子性であり, 発症経路も一つではない³⁾。血液系悪性腫瘍の治療中に発症する悪性腫瘍随伴型のサブタイプにおける, 異常な活性化が持続する白血病細胞の悪性形質転換と分化成熟による Sweet 病の発症がもっとも完全なモデルと考えられるのに対し, 古典型と薬剤誘発型においては, 遺伝的素因をもつ個人に外傷や抗原などの刺激が加わって同様の炎症機転が発動し, Sweet 病の発症につながる可能性が考えられる (図1)。

6. 最新のトピック

2020年の年末に、E1 ユビキチンリガーゼをコードする *UBA1* 遺伝子の体細胞モザイク変異によって発症する空胞・E1 酵素・X連鎖・自己炎症・体細胞 (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, auto-inflammatory, somatic; VEXAS) 症候群が報告された²¹⁾。この疾患は、発熱、Sweet 病様皮疹、間質性肺炎、反復性軟骨炎、血栓症、大球性貧血、骨髄球の空胞などを特徴とする新しい後天性自己炎症性疾患であり、高齢男性に発症する。プロテアソーム関連遺伝子の変異による自己炎症性疾患である中條・西村症候群/脂肪異常と発熱を伴う慢性非典型的好中球性皮膚症 (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; CANDLE) 症候群においても、結節性紅斑様皮疹に未分化な好中球が浸潤することや²²⁾、プロテアソーム阻害薬のボルテゾミブの投与によって組織球様 Sweet 病をきたすことがあることを合わせ²³⁾、蛋白質ホメオスタシスに重要なユビキチン-プロテアソーム系の機能異常が、Sweet 病の新たな病態として注目される。

II 病態と対応した治療の基本方針

まず、薬剤誘発型では、G-CSF やアザチオプリン、オールトランス型レチノイン酸 (ATRA) など誘因となった薬剤を中止する必要があるが、それだけでは不十分で治療が必要になることが多い。Sweet の報告に、この疾患はコルチコステロイドに対して迅速で完全な反応がみられるとあり¹⁾、von den Driesch の総説でも、コルチコステロイドの全身投与に迅速に反応するが、25%の症例に再発がみられること、ステロイドに代わる薬として、ヨウ化カリウム、コルヒチン、ジアフェニルスルホン (DDS)、ドキシサイクリン、クロファジミン、非ステロイド性抗炎症薬、シクロスポリンがあげられている²⁾。その多くは免疫抑制薬というよりも主に好中球機能抑制に働くと考えられ、合理的である。特にコルヒチンは古くから

FMF や痛風の特効薬として知られ、病態解明に伴いインフラマソーム阻害薬として捉えられている。ヨウ化カリウムは結節性紅斑、DDS は Dühring 疱疹状皮膚炎などそのほかの好中球性皮膚症にも用いられ有効である。より特異的には、TNF α 、IL-1 β 、IL-17 などのサイトカインをターゲットとした生物学的製剤の適応が期待される²⁴⁾²⁵⁾。また、膿疱性乾癬で用いられる顆粒球除去療法も有効性が期待される²⁶⁾。一方、適応免疫を抑える治療として、コルチコステロイドとシクロスポリンのほか、免疫グロブリン大量静注療法 (high dose intravenous immunoglobulin; IVIG) やリツキシマブも有効性が報告されている²⁷⁾²⁸⁾。

III 病態からみた治療薬の意義²⁹⁾

1. 内服薬

① 非ステロイド性抗炎症薬 (インドメタシン)

アラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、プロスタグランジン類の生成を抑制することにより抗炎症効果を発揮する。好酸球性膿疱性毛包炎に著効することが知られるが、好中球機能抑制効果は明らかではない。セカンドラインで使用すべき薬剤とされ⁶⁾、1日 150 mg 内服を 7 日間、続いて 1日 100 mg 内服を 14 日間行い、18 例中 17 例で有効であったと報告されている³⁰⁾。

② ヨウ化カリウム

1980 年に Horio らが Sweet 病患者に投与して著効したのを報告したのが最初であり³¹⁾、その後、複数の症例で有効性を確認し報告している。錠剤を 1日 900 mg 内服開始すれば、通常 1~2 日で全身症状が改善し、3~5 日で皮疹が消退する。*in vitro* で好中球遊走の抑制効果が報告されている³²⁾。

③ 副腎皮質ステロイド薬

Sweet 病に対するゴールドスタンダード薬とされる。通常体重 1 kg 当たり 1日 1 mg の投与量で開始し、効果を見て 4~6 週かけて 1日 10 mg まで漸減する。難治例に対しては 1日 1000 mg まで

のパルス療法も行われる。

④ コルヒチン

Sweet病に対するコルヒチンの効果を最初に報告したのは、1981年のSuehisaらであり³³⁾、Suehisaはさらに有効例を追加報告している。1日1.5mgから内服を開始し、通常2~3日で発熱、2~4日で関節痛、2~5日で皮疹、8~14日で白血球数が正常化する。下痢や腹痛、嘔吐などの腹部症状をきたすが、減量により軽減することが多い。

文 献

- 1) Sweet RD : Br J Dermatol, 76 : 349-356, 1964
- 2) von den Driesch P : J Am Acad Dermatol, 31 : 535-556, 1994
- 3) Heath MS, Ortega-Loayza AG : Front Immunol, 10 : 414, 2019
- 4) 溝口昌子ほか : 皮膚臨床, 28 : 131-142, 1986
- 5) Marzano AV et al : Clin Rev Allergy Immunol, 54 : 114-130, 2018
- 6) Kawakami T et al : Arch Dermatol, 140 : 570-574, 2004
- 7) Magro CM et al : J Cutan Pathol, 28 : 90-96, 2001
- 8) Sujobert P et al : J Invest Dermatol, 133 : 1111-1114, 2013
- 9) Mo W et al : Cancer Genet, 226-227 : 11-16, 2018
- 10) Malone JC et al : Arch Dermatol, 138 : 345-349, 2002
- 11) Meyer V et al : Acta Dermatovenereol, 91 : 720-721, 2011
- 12) Vignon-Pennamen MD, Aractingi S : Dermatology, 206 : 81-84, 2003
- 13) Marzano AV et al : Clin Exp Immunol, 178 : 48-56, 2014
- 14) Lauridsen HM et al : Am J Pathol, 187 : 1893-1906, 2017
- 15) Mizoguchi M et al : Arch Dermatol, 124 : 1069-1073, 1988
- 16) Majeed HA et al : J Pediatr, 115 : 730-734, 1989
- 17) Miyoshi T et al : Acta Haematol, 120 : 57-62, 2008
- 18) Snyder R et al : Anticancer Res, 38 : 2201-2205, 2018
- 19) Nesterovitch AB et al : Am J Pathol, 178 : 1701-1714, 2011
- 20) Nesterovitch AB et al : Am J Pathol, 178 : 1434-1441, 2011
- 21) Beck DB et al : N Engl J Med, 383 : 2628-2638, 2020
- 22) Torrelo A et al : J Am Acad Dermatol, 62 : 489-495, 2010
- 23) Murase JE et al : J Am Acad Dermatol, 60 : 496-497, 2009
- 24) Delluc A et al : Ann Rheum Dis, 67 : 278-279, 2008
- 25) Agarwal A et al : JAMA Dermatol, 152 : 842-844, 2016
- 26) Fujii A et al : Case Rep Dermatol, 9 : 13-18, 2017
- 27) Calixto R et al : J Clin Oncol, 32 : e1-e2, 2014
- 28) Seminario-Vidal L et al : JAAD Case Rep, 1 : 123-125, 2015
- 29) Cohen PR : Orphanet J Rare Dis, 2 : 34, 2007
- 30) Jeanfils S et al : J Am Acad Dermatol, 36 : 436-439, 1997
- 31) Horio T et al : Dermatologica, 160 : 341-347, 1980
- 32) Honma K et al : Acta Dermatovenereol, 70 : 247-249, 1990
- 33) Suehisa S, Tagami H : Br J Dermatol, 105 : 483, 1981



教育講演 12-2

自己炎症性疾患

兵庫医科大学皮膚科学主任教授

金澤 伸雄

I型 IFN 異常症 (interferonopathy) とは

ウイルス干渉 (interference) から名付けられたインターフェロン (IFN) には、IFN- α / β 受容体を介する I 型 IFN の IFN- α , β , ϵ , κ , π , IFN γ 受容体を介する II 型 IFN の IFN- γ , また、当初、インターロイキン (IL) -28 や 29 と呼ばれた III 型 IFN の IFN- λ があります。

IFN- α / β 製剤が腎癌や髄芽腫、悪性黒色腫、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫などの悪性腫瘍や B 型・C 型肝炎の治療に用いられるのに対し、IFN- γ 製剤は慢性肉芽腫症や菌状息肉症などの治療に用いられています。

IFN- α / β 製剤により扁平苔癬や紅斑性狼瘡、乾癬、サルコイドーシスなどが誘発されることは

表 1 中條・西村症候群 (指定難病 268)

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 臨床症状

1. 常染色体劣性遺伝 (血族婚や家族内発症)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑 (乳幼児期から冬季に出現)
3. 繰り返す弛張熱 (周期熱) (必発ではない)
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出没 (環状のこともある)
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ (顔面・上肢に著明)
6. 手足の長く節くれだつた指、関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

2. PSMB8 遺伝子解析

<診断のフローチャート>

- 1) 臨床症状の 5 項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條・西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし、PSMB8 遺伝子解析を行う。
- 2) Definite: PSMB8 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記 5 項目以上陽性でなくても診断確定。
- 3) Probable: PSMB8 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記 5 項目以上を認めれば臨床的診断とする。

(難病情報センター 中條・西村症候群 (指定難病 268) より作成)

よく知られていますが、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) などの自己免疫疾患患者の末梢血中に IFN が検出されることが 1970 年代から報告され、2000 年代になると患者末梢血における IFN 応答遺伝子の発現が亢進していることが報告されるようになりました。I 型 IFN 応答遺伝子の発現亢進を特徴とする病態を I 型 IFN 異常症と呼び、SLE だけでなく、関節リウマチや全身性強皮症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群などにおいても認められています。

中條・西村症候群，プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS)

症例を提示します。血族婚でない 1 歳 1 カ月の男児です。生後 7 カ月の 9 月頃から耳介に紅斑が出現・持続し、12 月に両手指が腫れ、近医でしもやけと診断され、トコフェロール・ビタミン A 油軟膏などを外用するものの改善に乏しかったようです。2 月から頬や大腿にも耳介と同様の紅斑が出現し、3 月から 38 度台の発熱と手にも紅斑が出現したため、県立総合医療センターに入院となりました。血液検査では肝酵素と炎症マーカーの上昇とともに、抗 dsDNA-IgG (anti-double stranded DNA immunoglobulin G) が陽性でしたが、腹部エコーや頭部 CT・MRI では異常所見を認めませんでした。皮膚生検では表皮真皮境界の液状変性と真皮上下層の血管周囲・間質の炎症細胞浸潤を認め、vacuolar type interface dermatitis との病理診断でした。末梢血における、代表的な 6 つの IFN 応答遺伝子の発現量の平均を示す IFN スコアは異常高値を認めました。中條・西村症候群を疑い、*PSMB8* 遺伝子の配列を検討したところ、本邦患者に共通にみられる c.602G>T (p.G201V) と c.387 deletion T (p.L130 frameshift) 変異の複合ヘ

テロと判明し、これまで報告のない新規 *PSMB8* 変異を伴う中條・西村症候群と診断しました。

中條・西村症候群は遺伝性自己炎症性疾患の 1 つで、指定難病の 268 番に登録されています。血族婚や家族内発症などの常染色体劣性遺伝、乳幼児期から冬季に出現する手足の凍瘡様紫紅色斑、くり返す弛張熱、強い浸潤・硬結を伴う紅斑の出没、顔面・上肢に著明な進行性の限局性脂肪筋肉萎縮、手足の長く節くれだった指や関節拘縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化の 8 項目のうち、5 項目以上陽性で臨床的診断とし、*PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があることで診断確定となります¹⁾ (表 1)。*PSMB8* は、細胞内でユビキチン化された蛋白質を選択的に分解するプロテアソームの誘導型サブユニットをコードしており、その変異によって免疫プロテアソームの機能が著しく低下します。

中條・西村症候群は、本邦で戦前から報告されてきた疾患ですが、近年は海外からも CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature) 症候群や JMP (joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy) 症候群といった病名で報告され、合わせてプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndromes : PRAAS) と呼ばれます²⁾。さらに、海外からは *PSMB8* 以外のプロテアソーム関連遺伝子に変異がある症例も報告され、現在では中條・西村症候群を含む PRAAS1 だけでなく、PRAAS2, 3, 4, 5 に分類されています^{3,4)} (表 2)。

さらに最近、我々は、*PSMB9* 遺伝子のヘテロ接合性変異によって自己炎症だけでなく免疫不全を伴う症例を見出し、免疫不全を伴うプロ

表2 拡大するプロテアソーム関連自己炎症性症候群

Designation	Mutations		
PRAAS1 (OMIM #256040)	PSMB8($\beta 5i$)	PSMB8($\beta 5i$)	Homozygous or compound heterozygous
	PSMB8($\beta 5i$)	PSMA3($\alpha 7$)	Double heterozygous, digenic
	PSMB8($\beta 5i$)	PSMB4($\beta 7$)	
PRAAS3 (OMIM #617591)	PSMB4($\beta 7$)	PSMB4($\beta 7$)	Compound heterozygous
	PSMB4($\beta 7$)	PSMB9($\beta 1i$)	Double heterozygous, digenic
PRAAS4	PSMG2(PAC2)	PSMG2(PAC2)	Compound heterozygous
PRAAS5	PSMB10($\beta 2i$)	PSMB10($\beta 2i$)	Homozygous
PRAAS2 (OMIM #618048)	POMP(Ump1)	-	Heterozygous

(Brehm A, et al: J Clin Invest 125(11): 4196-4211, 2015 / de Jesus AA, et al: J Allergy Clin Immunol 143(5): 1939-1943, 2019. より)

テアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS with immunodeficiency: PRAAS-ID) という新たな病態として報告しました⁹⁾。

エカルディ・グティエール症候群

次に、福島初の中條・西村症候群を疑われた父子例を紹介します。子は精神発達遅滞があり、凍瘡や胼胝に対して継続加療中の36歳男性で、1歳半のときに高熱と再発性の脂肪織炎を発症し、3歳時にWeber-Christian病と診断されてからステロイド内服を行っていました。22歳時に上気道炎に罹患後に多形滲出性紅斑が出現し、以後、低身長、骨ばった特異な顔貌、指趾拘縮、胼胝が目立ちます。大脳基底核石灰化も認め、中條・西村症候群に間違いのないと思いましたが、PSMB8遺伝子に変異はありませんでした。

彼には、54歳時から顔面・耳介・上肢に凍瘡様皮疹が出現してから毎年くり返し、円板状エリ

ママトーデスと診断されている認知症の父親がいましたが、これも同じ疾患とすれば、潜性遺伝性の中條・西村症候群は否定されます。大脳基底核石灰化は認めず、表現型は必ずしも一致しません。

二人のエキソーム解析をした結果、共通して3'エキソヌクレアーゼをコードするTREX1遺伝子のc.52G>A (p.D18N)変異をヘテロ接合性に認めました。これが指定難病の325-3番に登録されているエカルディ・グティエール症候群で(表3)、この変異は本邦患者で最も多く認められる変異でした。

エカルディ・グティエール症候群は、早発性脳症、発達遅滞、進行性小頭症、痙攣などの神経症状と不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹などの神経外症状とともに髄液細胞数増多や髄液中IFN- α 上昇、髄液中ネオプテリン増加などの髄液検査異常、画像検査による頭蓋内石灰化を呈し、TREX1のほ

表3 エカルディ・グティエール症候群 (指定難病325-3)

<診断基準>

Definite, Probable を対象とする。

A. 症状

- ①神経症状 (早発性脳症, 発達遅滞, 進行性の小頭症, 痙攣)
- ②神経外症状 (不明熱, 肝脾腫, 凍瘡様皮疹)

B. 検査所見

- ①髄液検査異常 (ア～ウの1項目以上)
 - ア) 髄液細胞数増多 (WBC \geq 5 /mm³, 通常はリンパ球優位)
 - イ) 髄液中インターフェロン α 上昇 (> 6 IU/mL)
 - ウ) 髄液中ネオプテリン増加 (年齢によりカットオフ値は異なる)
- ②画像検査所見: 頭蓋内石灰化 (加齢による生理的变化を除く)

C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患, 全身型若年性特発性関節炎, 慢性感染症, リウマチ・膠原病疾患, CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前/周産期感染症, 既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する。

D. 遺伝学的検査

TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, ADAR, IFIH1 等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの①+Bの①及び②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

Probable: (1) Aの1項目+Bの②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

(2) Aの①+Bの①及び②を満たし+Cを鑑別したもの

CMV: cytomegalovirus

難病情報センター 遺伝性自己炎症疾患 (指定難病325) より作成

か *RNASEH2A,B,C, SAMHD1, ADAR, IFIH1* などの疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認めます。中條・西村症候群と非常によく似ていますが⁸, 精神発達障害の有無によって鑑別され, 核酸の処理不全による IFN- α 上昇がその病因です。

乳児期発症 STING 関連血管炎 (SAVI)

一方, *TREX1* の同じ変異が原因でも, 神経症状がなく, 凍瘡様皮疹が主症状となる場合は, 抗核抗体の陽性率が高く, 関節痛・関節炎や肝炎, 血球減少を伴うことが多く, 家族性凍瘡様ループスと呼ばれる常染色体優性遺伝性疾患となります。エカルディ・グティエール症候群の亜型とも SLE の亜型とも呼ばれ, *TREX1* のほか *SAMHD1* や *TMEM173* 遺伝子の変異のヘテロ接合により生じます。*TMEM173* 遺伝子がコードする stimulator

of IFN genes (STING) は, dsDNA の認識から I 型インターフェロン産生につながるシグナル伝達の肝になる分子で, これの機能獲得型変異によって乳児期から顔面紅斑とともに重篤な間質性肺炎や大血管炎を呈する疾患が, 乳児期発症 STING 関連血管炎 (STING-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI) です。

I 型 IFN 産生・受容系と自己炎症性 I 型 IFN 異常症 (図 1)

これらの疾患に共通な病態が I 型 IFN 異常症ですが, I 型 IFN の産生あるいは受容異常によって, I 型 IFN 応答亢進を来します。このうち, 核酸の代謝や認識に関わる遺伝子の異常によるのがエカルディ・グティエール症候群, シグナル異常によるのが SAVI であり, プロテアソーム異常によっても, メカニズムは不明ながら, I 型 IFN 産生が

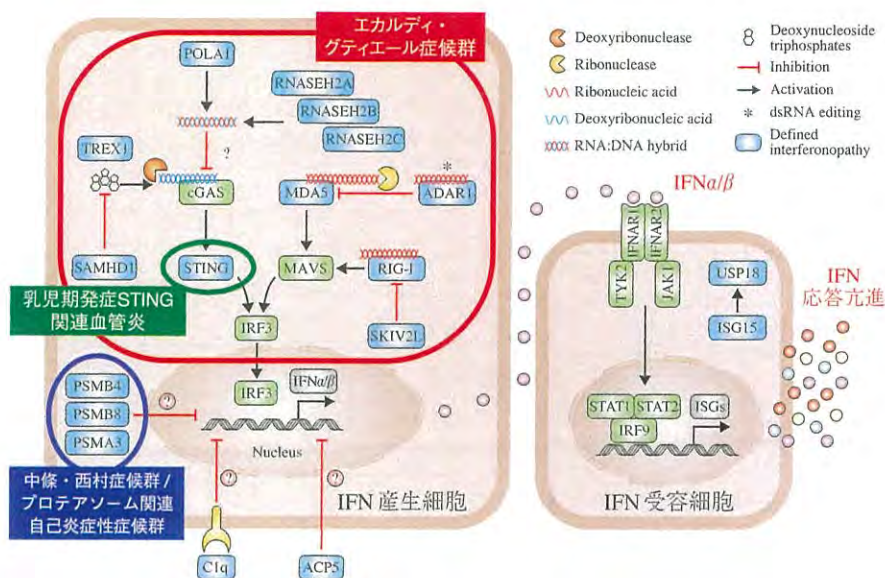


図1 I型IFN産生・受容系と自己炎症性I型IFN異常症

亢進するとされています。

共同研究を行っている京都大学小児科では、未診断症例を含むさまざまな疾患の患者さんにおいてIFNスコアを測定し、高値を示す症例において有意に多く認められる特徴として、早期発症、凍瘡様皮疹、脂肪織炎、肝酵素上昇、抗核抗体陽性などが指摘されています。IFNスコア高値例には既知の疾患関連遺伝子に変異を認めない未診断症例も多く、新規遺伝子変異を含めた原因解明が期待されます。

自己炎症性疾患と自己免疫疾患

IFN受容体からのシグナルがJanus kinase/signal transducer and activation of transcription (JAK/STAT)系を介することから、JAK阻害薬がこれらIFN異常症に共通に有効と考えられ、実際に欧米ではバリシチニブの有効性が報告されています⁶⁾。本邦でも自己炎症性IFN異常症として中條・

西村症候群、エカルディ・グティエール症候群、SAVIを対象に臨床試験が行われており、新規中條・西村症候群の症例では高い有効性が示されています。このように、古典的な自己炎症性疾患はIL-1β亢進を伴うインフラマソーム異常症ですが、I型IFN異常症は自己免疫疾患に近く、その中間に位置するといえます(図2)。

おわりに

I型IFN経路とその異常による自己炎症性IFN異常症について概説しました。凍瘡様皮疹や脂肪織炎を認めることが多く、特徴的所見として重要です。IFNスコアの測定がIFN異常症の診断に有用ですが、遺伝子変異が見出されない症例もあります。IFN異常症に対して共通にJAK阻害薬が有効である可能性があり、臨床的評価が待たれます。



図2 自己炎症性疾患と自己免疫疾患
DNASE1: deoxyribonuclease I

●文 献

- 1) Kunimoto K, Kimura A, Uede K, et al: A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit: an overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations. *Dermatology* 227(1): 26-30, 2013
- 2) McDermott A, Jacks J, Kessler M, et al: Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol* 54(2): 121-129, 2015
- 3) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al: Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 125(11): 4196-4211, 2015
- 4) de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, et al: Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. *J Allergy Clin Immunol* 143(5): 1939-1943, 2019
- 5) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, et al: Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun* 12(1): 6819, 2021
- 6) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al: JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 128(7): 3041-3052, 2018



◆特集／好中球が関わる皮膚疾患 update

自己炎症性症候群としての好中球性皮膚疾患

金澤伸雄*

Key words : 自己炎症性症候群 (autoinflammatory syndrome), 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome), 壊疽性膿皮症・アクネ・化膿性汗腺炎症候群 (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome), A20 ハプロ不全症 (haploinsufficiency of A20), 中條・西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome), プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome)

Abstract 自己炎症性疾患/症候群は、自然免疫や炎症の先天性制御異常 (inborn error of innate immunity) を原因とする疾患・症候群である。遺伝性自己炎症性症候群は病態からインフラマソーム異常症と I 型インターフェロン異常症に大別され、前者が紅斑疹、蕁麻疹、好中球性皮膚症など様々な皮膚症状を呈するのに対し、後者はともに凍瘡・血管炎を呈する。自己炎症性症候群を、後天性であっても特発性 (原因不明) の炎症性疾患を広く含むと考えれば、自然免疫や初期の炎症を担う重要な細胞である好中球が主体となる好中球性皮膚疾患はすべて自己炎症性症候群に含まれるといっても過言ではない。このうち、いわゆる好中球性皮膚症を呈する遺伝性自己炎症性症候群である化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群, A20 ハプロ不全症と中條・西村症候群は、指定難病として知っておくべき疾患であるとともに、異なる病態による疾患モデルとして重要である。

はじめに

「自己炎症性疾患/症候群」は、獲得免疫の制御異常による「自己免疫疾患」に対し、自然免疫や炎症の先天性制御異常 (inborn error of innate immunity) を原因とする疾患・症候群として命名されたものである。「自己免疫 (autoimmunity)」の“auto”が“self”を意味するのに対し、「自己炎症 (autoinflammation)」の“auto”はむしろ“automatic (自動)”や“autonomous (自律)”の意味と捉えれば理解しやすいが、そうすると、先天性、遺伝性のものだけでなく、後天性であっても特発性 (原因不明) の炎症性疾患を広く含むと考えられる。好中球は自然免疫を担う重要な細胞であることから、好中球性皮膚疾患はすべて自己炎症性症

候群に含まれるといっても過言ではない。

本稿では、このうちいわゆる好中球性皮膚症を呈する遺伝性自己炎症性症候群であり、指定難病として知っておくべき化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne : PAPA) 症候群, A20 ハプロ不全症と中條・西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome : NNS) を中心に、その関連疾患も交えて紹介する。

自己炎症性症候群

自己炎症性疾患/症候群 (autoinflammatory disorder/syndrome) は、1999 年に Kastner と O'shea によって、周期性発熱を特徴とする遺伝性疾患群のうち、家族性ヒベルニア熱 (ヒベルニアはアイランドの古名) と呼ばれた顕性遺伝性疾患の原因遺伝子が炎症性サイトカインの代表である腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) の受容体

* Nobuo KANAZAWA, 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 兵庫医科大学皮膚科学, 主任教授

表 1. 主な遺伝性自己炎症性症候群の病態別分類(*: 指定難病)

<ul style="list-style-type: none"> ・インフラマソーム異常活性化 <ol style="list-style-type: none"> 1. クリオピリン関連周期熱症候群* (CAPS) <i>NLRP3</i> 家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS) マックル・ウェルズ症候群 (MWS) 慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群 2. 家族性地中海熱* (FMF) <i>MEFV</i> 3. 高IgD 症候群* (HIDS) <i>MVK</i> 4. 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群* <i>PST/PI1</i> 5. <i>NLR4</i> 異常症 (FCAS4)* <i>NLR4</i> ・NF-κB 異常活性化 <ol style="list-style-type: none"> 6. ブラウ症候群* <i>NOD2(NLRC2)</i> 7. A20 ハプロ不全症* (HA20) <i>TNFAIP3</i> ・IL-1 ファミリー制御不全 <ol style="list-style-type: none"> 8. IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA) <i>IL1RN</i> 9. IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA) <i>IL36RN</i> ・蛋白質分解不全・異常蛋白質蓄積 <ol style="list-style-type: none"> 10. TNF 受容体関連周期性症候群* (TRAPS) <i>TNFRSF1</i> 11. プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) <i>PSMB8</i> など 中條・西村症候群*, CANDLE 症候群, JMP 症候群 ・核酸代謝不全・核酸認識シグナル異常活性化 (I 型インターフェロン異常活性化) <ol style="list-style-type: none"> 12. エカルティ・グティエール症候群* (AGS) <i>TREX1, RNASEH2A, B, C, SAMHD1, ADAR, IFIH1</i> 13. アデノシンデアミナーゼ2欠損症* (DADA2) <i>ADA2</i> 14. 乳児発症 STING 関連血管炎 (SAVI) <i>TMEM173</i>
--

であることが判明したことを受け、獲得免疫の制御異常による「自己免疫疾患」に対し、自然免疫や炎症の先天性制御異常を原因とする疾患・症候群として命名されたものである¹⁾。感染症、アレルギー、自己免疫疾患に似るが、無菌性で原因となるような抗原がなく、各種自己抗体も陰性と定義され、病理組織学的にはリンパ球よりも好中球・マクロファージなどの活性化を特徴とする。狭義には炎症シグナルや自然免疫系の遺伝子異常による稀少疾患を指すが、広義には好中球性皮膚疾患を含む特発性(原因不明)のほとんどすべての慢性炎症性疾患を含むといっても過言ではない。

主な遺伝性自己炎症性症候群について、その病態と皮膚症状から分類したリストをそれぞれ表1と表2に示す。病態としては、細胞内のパターン認識受容体であるNOD様受容体(NOD-like receptor: NLR)を中心としたシグナルの異常によるインフラマソーム異常症、核酸認識受容体であるRIG-I様受容体(RIG-I-like receptor: RLR)を中心としたシグナルの異常によるI型インターフェロン(interferon: IFN)異常症を両極に、その他のシグナル異常症や制御異常症に大別される

(表1)。一方、臨床症状によって並び替えたものを表2に示す。インフラマソーム異常症が紅斑症、蕁麻疹、好中球性皮膚症など様々な皮膚症状を呈するのに対し、I型IFN異常症は共通に凍瘡・血管炎を呈するが、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)でみられる紅斑は丹毒様として知られ、クリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)でみられる蕁麻疹様皮疹はいわゆる好中球性蕁麻疹であるなど、膿疱症と好中球性皮膚症としてまとめた以外の疾患も、その多くに好中球が関わっている。

一方、様々な好中球性疾患について、好中球が浸潤する皮膚の深さで分類したMarzanoらの総説²⁾によると、皮下への浸潤を主とする壊疽性膿皮症や化膿性汗腺炎、真皮への浸潤を主とするスイート病、表皮内への浸潤を主とする膿疱性乾癬などに対し、PAPA症候群や壊疽性膿皮症・アクネ・化膿性汗腺炎(pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis: PASH)症候群は皮下、真皮、表皮内への浸潤がオーバーラップした「症候群」と分類されている。

表 2. 主な遺伝性自己炎症性症候群の皮膚症状別分類(*: 指定難病)

・紅斑症	
2. 家族性地中海熱*(FMF) <i>MEFV</i>	
3. 高IgD症候群*(HIDS) <i>MVK</i>	
10. TNF受容体関連周期性症候群*(TRAPS) <i>TNFRSF1</i>	
・蕁麻疹	
1. クリオピリン関連周期性熱症候群*(CAPS) <i>NLRP3</i>	
家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)	
マツクル・ウェルズ症候群(MWS)	
慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群	
5. NLR4異常症(FCAS4)* <i>NLR4</i>	
・肉芽腫症	
6. ブラウ症候群* <i>NOD2(NLR2)</i>	
・膿疱症	
8. IL-1受容体アンタゴニスト欠損症(DIRA) <i>IL1RN</i>	
9. IL-36受容体アンタゴニスト欠損症(DITRA) <i>IL36RN</i>	
・好中球性皮膚症	
4. 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ(PAPA)症候群* <i>PSTPIP1</i>	
7. A20ハプロ不全症*(HA20) <i>TNFAIP3</i>	
11. プロテアソーム関連自己炎症性症候群(PRAAS) <i>PSMB8</i> など	
中條・西村症候群*, CANDLE症候群, JMP症候群	
・凍瘡・血管炎	
12. エカルディ・グティエール症候群*(AGS) <i>TREX1, RNASEH2A, B, C, SAMHD1, ADAR, IFIH1</i>	
13. アデノシンデアミナーゼ2欠損症*(DADA2) <i>ADA2</i>	
14. 乳児発症 STING 関連血管炎(SAVI) <i>TMEM173</i>	

PAPA 症候群

1997年にLindorらによって提唱された常染色体顕性遺伝性あるいは孤発性の疾患であり、幼小児期に化膿性無菌性関節炎を発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症と膿腫性瘡瘻を伴うようになる³⁾。インフラマソーム異常症に分類されるが、通常発熱は伴わない。2002年に *proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)* 遺伝子のヘテロ接合性変異が本疾患の原因であることが報告された⁴⁾。PSTPIP1は中央のcoiled-coilドメインを介してチロシン脱リン酸化酵素であるproline, glutamic acid, serine and threonine-type protein tyrosine phosphatase (PTP-PEST)とFMFの原因分子であるピリンの双方と会合し、お互いに拮抗するが、変異によってPTP-PESTとの親和性が下がりピリンとの親和性が上がることで、インフラマソームが異常活性化しIL-1 β の産生が上昇する⁵⁾。FMFが潜性遺伝性疾患であることもあり、ピリンは当初NLRP3インフラマソームの抑制因子と考えられたが、独

自にインフラマソームを形成しIL-1 β 産生に関与することが明らかとなり、変異PSTPIP1はピリンインフラマソームを直接活性化すると考えられる⁶⁾。

一方、2002年にアラミン分子であるmyeloid-related protein (MRP)8(S100A8)/MRP14(S100A9)蛋白の血中高値を示し、PAPA症候群と同様の関節炎や好中球性皮膚症とともに、貧血や肝脾腫、リンパ腺腫、成長不全などの重篤な病態を呈する高亜鉛/高カルプロテクチン血症(hyperzincemia and hypercalprotectinemia: Hz/Hc)症候群が報告されていたが⁷⁾、2015年にPSTPIP1遺伝子の特定の変異(E250K, E257K)が原因であることが判明し、PAPA症候群の重症型であることが明らかとなり、PSTPIP1-associated myeloid-related-proteinemia inflammatory: PAMI)症候群とも呼ばれる⁸⁾。

難病認定のための診断方法を表3に示す。臨床的に疑われても疾患関連変異が見い出されることは非常に稀で、本邦での患者数は5名程度とされる。副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤、抗IL-1製剤や抗TNF製剤の有効例が報告されており、

表 3. 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の診断方法

<p><診断基準> 下記①, ②の症状はPAPA症候群に特徴的である。 ① 幼児期に発症する反復性の化膿性無菌性関節炎* ② 思春期前後より認められる壊疽性膿皮症や重症嚢腫性痤瘡**</p> <p>*関節炎は外傷により惹起されることがある。 **初期には、ワクチン接種などの際に注射部位に膿瘍ができる過敏反応(pathergy)も参考になる。</p> <p><診断のカテゴリー> 上記①または②を認めた場合、<i>PSTPIPI</i> 遺伝子解析を施行し、疾患関連変異を有する症例を化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群と診断する。</p> <p><重症度分類> 下記の(1), (2), (3)のいずれかを満たした場合を対象とする。 (1) 活動性関節炎発症例 関節炎による疼痛の持続, または関節破壊・拘縮の進行がみられる。なお, 関節炎の診断は単純X線検査, 関節エコーまたはMRI検査により確認する。 (2) 壊疽性膿皮症様病変・嚢腫性痤瘡発症例 (3) 合併症併発例 当該疾患が原因となり, 血液疾患(脾腫, 溶血性貧血, 血小板減少), 炎症性疾患(炎症性腸疾患, フドウ膜炎), 糸球体腎炎, 糖尿病を合併した例</p>
--

難治な症例が多いものの生命予後は比較的良好である。

PAPA 関連疾患

2012年にBraun-Falcoらにより, PAPA症候群と似て壊疽性膿皮症と嚢腫性痤瘡を生じるも関節炎がなく, *PSTPIPI* 遺伝子変異も認めないが化膿性汗腺炎を伴うという症例が, PASH症候群として報告された⁹⁾。さらに, PASHに無菌性関節炎を伴うPAPASH症候群¹⁰⁾と乾癬性関節炎を伴うPsAPASH症候群¹¹⁾が報告され, 前者においては*PSTPIPI* 遺伝子の新規E277D変異が見い出されたが, その病的意義は明らかではない。筆者らも, PASH症候群の家族発症例において, 嚢腫性痤瘡などの症状がある患者全員に新規Y345C変異を見出し病的変異と考え報告したが, 証明には至っていない(図1)¹²⁾。一方, PASH症候群の中には, 家族性化膿性汗腺炎の原因遺伝子である γ -セクレターゼ複合体を構成するnicastrinをコードする*NCSTN* 遺伝子に病的変異が見い出された症例も報告されている¹³⁾。このように, 炎症を制御する*PSTPIPI* の変異でも, 毛包の角化を制御する*NCSTN* の変異でも同じ表現型を示すことから, 炎症と角化のどちらが先にやられても,

その相互作用によってPASH症候群のような好中球性皮膚症をきたし得るといえる¹⁴⁾。

さらに, 壊疽性膿皮症, 集簇性痤瘡と体軸性脊椎炎を伴うPASS症候群, 潰瘍性大腸炎を伴うPAC症候群, 本邦から分類不能型炎症性腸疾患を伴うPAB症候群が報告され, Hz/Hc症候群やPASH症候群を合わせ, PAPA関連疾患あるいは*PSTPIPI* 関連炎症性疾患(*PSTPIP* 1-associated inflammatory diseases: PAID)と総称されている¹⁵⁾。

Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis

ピリンをコードする*MEFV* 遺伝子の特定のヘテロ接合性変異(S242R, E244K)によって, PASH症候群と同じく壊疽性膿皮症, 嚢腫性痤瘡と化膿性汗腺炎を呈する症例が報告され, pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis(PAAND)と命名された¹⁶⁾¹⁷⁾。PAANDにおいては, FMFと異なり, ピリンを制御する14-3-3蛋白の結合部位とその近傍に生じた変異によって, ピリンと14-3-3蛋白の結合が低下しピリンインフラマソームが恒常的に活性化することが示されている。

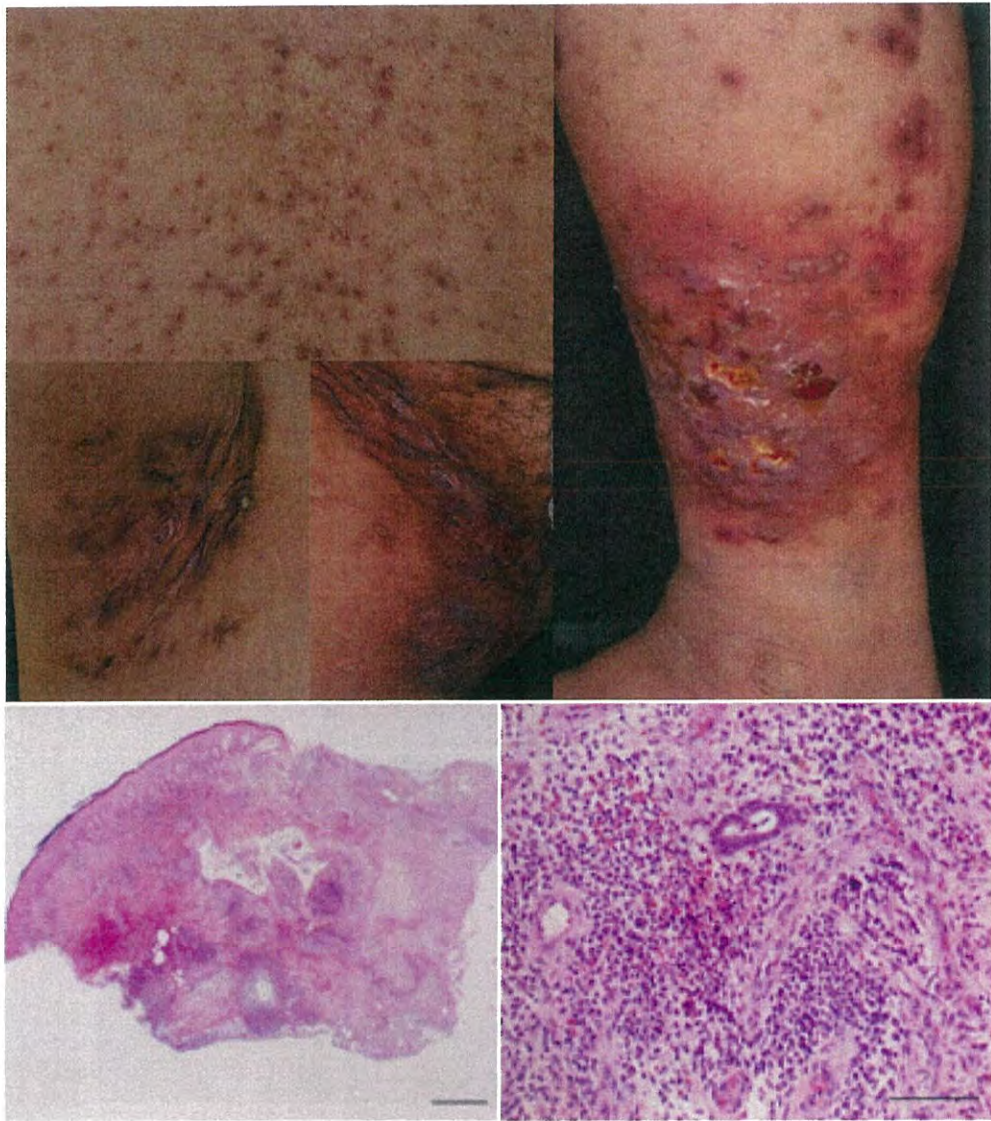


図 1. PASH 症候群の臨床・病理像

(文献 12 より引用改変)

A20 ハプロ不全症

ベーチェット病様の臨床症状を呈する家族例のエキソーム解析により、*TNF- α -induced protein (TNFAIP)3* 遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されたことから、2016年に報告された常染色体顕性遺伝性疾患である¹⁸⁾。*TNFAIP3* 遺伝子がコードする A20 は E3 ユビキチンリガーゼ活性と脱ユビキチン化酵素活性を併せ持ち、TNF α シグナルを抑制的に制御するが、変異によるハプロ不全性機能低下のため転写因子の NF- κ B の活性が上昇し、

TNF- α 、IL-6、IL-1 β などの炎症性サイトカインが過剰産生されることが病態の中心となることから、A20 ハプロ不全症 (haploinsufficiency of A20: HA20) と呼ばれる。本邦の 9 家系 30 症例のまとめの報告もあり¹⁹⁾、2018 年に指定難病 325 番の遺伝性自己炎症疾患の一つに加えられた。

新生児期から 20 歳ころまでの若年に、周期性あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ブドウ膜炎などのベーチェット病様症状を発症する (図 2)。また、橋本病や全身性エリテマトーデス、

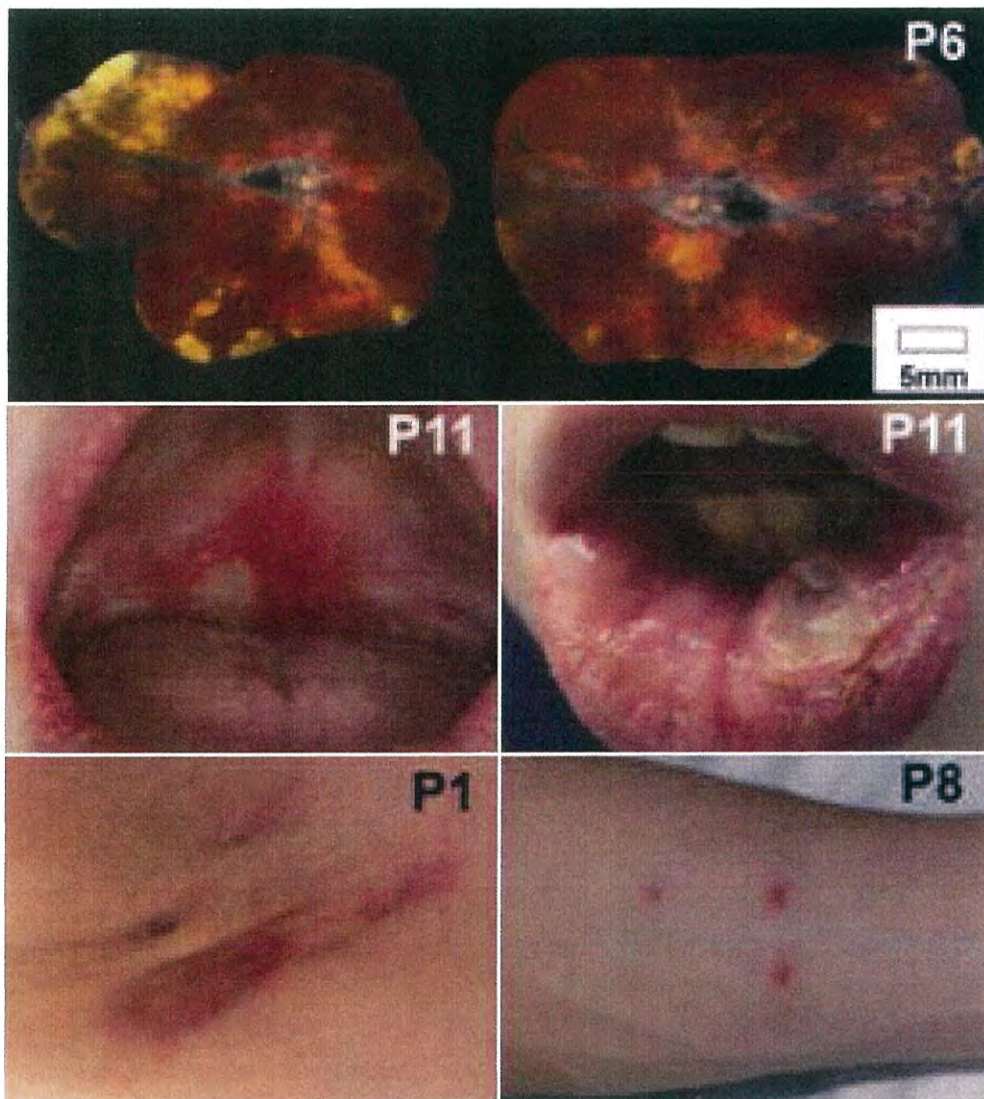


図 2. A20 ハプロ不全症の臨床像

(文献 18 より引用)

自己免疫性肝炎などの自己免疫疾患の併発もみられる。早期発症のベーチェット病様症状については、同じような症状を示す原発性免疫不全症の責任遺伝子の多くが NF- κ B の活性化に関わるのに対し²⁰⁾、難治例では NF- κ B 活性化に依存しない I 型 IFN 異常症を呈することが示されており²¹⁾、自己免疫症状に関与する可能性も考えられる。

重症度は症例によって異なるが、生涯にわたって炎症が持続し、臓器障害が進行するとともに、視力障害の進行などにより生活の質が低下する。難病認定のための診断方法を表 4 に示す。重症度分類には ADL の共通指標である Barthel Index が

用いられている (85 点以上で自立)。ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤の使用が報告されているが、有効性は確立していない。消化管出血による致死例も報告され、治療抵抗性の腸管炎症に対して腸管切除、難治性炎症による多臓器障害に対して骨髄移植も行われている。

中條・西村症候群

非常に稀ながら、本邦では古くから知られた、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。幼小児期に

<p><診断基準></p> <p>A. 症状</p> <p>① 反復性発熱</p> <p>② 反復性口腔内アフタ</p> <p>③ 下痢, 血便等の消化管症状</p> <p>④ 外陰部潰瘍</p> <p>⑤ 関節炎</p> <p>⑥ 皮疹(毛嚢炎様皮疹, 痤瘡様皮疹, 結節性紅斑様皮疹など)</p> <p>⑦ 眼症状(虹彩毛様体炎, 網膜ぶどう膜炎など)</p> <p>⑧ 自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎, 自己免疫性肝炎など)</p> <p>B. 検査所見</p> <p>① 炎症所見陽性</p> <p>② 便潜血陽性</p> <p>③ 針反応試験陽性</p> <p>C. 遺伝学的検査</p> <p>TNFAIP3 遺伝子に疾患関連変異を認める.</p> <p><診断のカテゴリー></p> <p>Definite: Aの2項目+Bの1項目+Cを満たすもの</p> <p>Probable: Aの1項目+Cを満たすもの</p> <p><重症度分類></p> <p>機能的評価: Barthel Index(表5)85点以下を対象とする,</p> <p>Definite, Probableを対象とする.</p>	<p><参考所見></p> <p>鑑別診断</p> <p>他の自己炎症性疾患(家族性地中海熱, クリオピリン関連周期熱症候群, TNF受容体関連周期性症候群, 中條・西村症候群, PAPA症候群, ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス, 高IgD症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症, PFAPA症候群), 若年性特発性関節炎, 慢性感染症, 炎症性腸疾患, 悪性新生物, リウマチ・膠原病疾患, ペーチェット病</p>
---	--

凍瘡様皮疹にて発症し, 結節性紅斑様皮疹や発熱を繰り返しながら, 次第に長く節くれ立った指, 顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する²²⁾. 1939年の中條, 1950年の西村らの報告以来「凍瘡を合併する骨骨膜炎」などの病名で報告され本邦特有とされてきたが, 2011年に本邦の6症例についてホモ接合部マッピングを行い, 6症例に共通かつ特異的に *proteasome subunit β -type 8* (*PSMB8*) 遺伝子のホモ接合性変異が同定され, 新たな遺伝性自己炎症性疾患として疾患概念が確立したことを受け²³⁾, 中條・西村症候群(Nakajo-Nishimura syndrome)として, 2014年に小児慢性特定疾病, 2015年に指定難病に登録された. 難病指定のための診断方法を表5に示す.

海外からも, 2010年に本疾患と臨床的に酷似する症例が joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP) 症候群²⁴⁾と chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) 症候群²⁵⁾ という病名で報告され(図3), いずれも *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告されたことから, これを原因とする同一疾患としてプロテアソーム関連自己

炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndrome: PRAAS)との疾患名が提唱された²⁶⁾. 中條・西村症候群でみられる凍瘡様皮疹や結節性紅斑様皮疹は, CANDLE 症候群という非典型的な好中性球性皮膚症, JMP 症候群という脂肪萎縮をきたす脂肪織炎と同様, 表皮直下から皮下に至るまで未分化なミエロイド系細胞を中心とした強い細胞浸潤を伴い, 組織球様スイート症候群と同様となる.

プロテアソームは7つの α サブユニットと7つの β サブユニットがそれぞれリングを形成して上下に組み合わさったハーフプロテアソームを基本とし, これが2個上下に組み合わさって20Sコア粒子, さらに19個のサブユニットからなる19S制御粒子が上下に組み合わさることによって完全な26Sプロテアソームが形成される. 不良・不要な蛋白質はE1, E2, E3ユビキチンリガーゼを介してポリユビキチンでラベルされ, 19Sによって認識されて樽型の20Sに送り込まれ, $\beta 1$ (カスパーゼ活性), $\beta 2$ (トリプシン活性), $\beta 5$ (キモトリプシン活性)によってペプチド断片に分解される. 全ての細胞に発現する標準プロテアソームに対し, 20Sのうち $\beta 1 \cdot \beta 2 \cdot \beta 5$ サブユニットが,

<診断基準>

1. 臨床症状

1. 常染色体劣性遺伝(血族婚や家族内発症)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬季に出現)
3. 繰り返す弛張熱(周期熱)(必発ではない)
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現(環状のこともある)
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)
6. 手足の長く節くれ立った指, 関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

2. *PSMB8* 遺伝子解析

<診断のフローチャート>

- 1) 臨床症状の5項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條・西村症候群と臨床診断し, またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし, *PSMB8* 遺伝子解析を行う.
- 2) Definite: *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば, 上記5項目以上陽性でなくても診断確定.
- 3) Probable: *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも, 上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする.

<重症度分類>

中等症(38°以上の発作が年4回以上, 皮疹が露出部に出現, 身の回り以外の日常生活動作の制限, 内臓病変の自覚症状あり(要治療・可逆性), のうち一つでもある)以上を対象

Definite, Probable を対象とする.



図 3. プロテアソーム関連自己炎症性症候群の各疾患の臨床像

- a, b : 中條・西村症候群
 c, d : CANDLE 症候群
 e, f : JMP 症候群

a	b	e	f
c	d		

(文献 26 より引用)

疾患名	遺伝子 (蛋白質) バリエント	
PRAAS1	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)
	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMA3</i> ($\alpha 7$)
	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)
PRAAS2	<i>POMP</i> (Ump1)	-
PRAAS3	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)
	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)
PRAAS4	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)
PRAAS5	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)
PRAAS-ID	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)	-

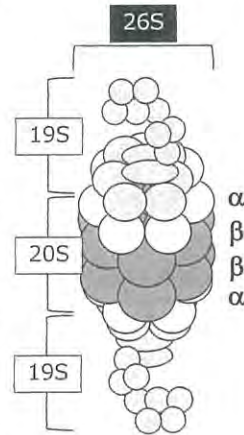


図 4. プロテアソーム関連自己炎症性症候群の各バリエントとプロテアソームの模式図
Ump 1 と PAC 2 は複合体合成の際に働くシャペロン分子である。

誘導型のより活性の高い $\beta 1i \cdot \beta 2i \cdot \beta 5i$ (*i*は induced の略)サブユニットに置き換わったものを免疫プロテアソームと呼び、免疫担当細胞で恒常的に発現し、また炎症時には IFN γ や TNF α などの刺激によってその他の体細胞にも誘導される。高い酵素活性により効率的に蛋白質を分解するとともに、分解産物であるペプチド抗原を MHC クラス I 上に提示し、CD8 T 細胞を活性化して獲得免疫を起動する役割を持つ。

世界各地から報告される PRAAS 症例においては、*PSMB9* 以外の誘導型サブユニットをコードする *PSMB9*($\beta 1i$)、*PSMB10*($\beta 2i$)、非誘導型サブユニットをコードする *PSMA3*($\beta 7$)、*PSMB4*($\beta 7$)の変異とそれらの組み合わせ、さらに複合体合成時のシャペロン分子をコードする *POMP*、*PSMG2* 遺伝子の変異も報告され、それらの遺伝子型により、報告順に PRAAS1 から 5 に分類されている²⁷⁾。さらに最近筆者らは、中條・西村症候群に似るが脂肪萎縮をきたさず、むしろ重度の肺高血圧症や獲得免疫不全を伴う 2 乳児例に共通に、*PSMB9* 遺伝子の新規ヘテロ接合性変異を同定し、免疫不全を伴う PRAAS(PRAAS with immunodeficiency : PRAAS-ID)として新たに報告した(図 4)²⁸⁾。

中條・西村症候群においては、本邦のほとんどすべての症例に *PSMB8* 遺伝子の p.G201V 変異がホモ接合で存在する。この変異によって $\beta 5i$ の前駆体からの成熟が妨げられ、そのキモトリプシン様活性が著しく低下するだけでなく、隣接する $\beta 4$ 、 $\beta 6$ サブユニットとの接合面の変化のために複合体の形成不全が起こり、成熟した免疫プロテアソームの量が減少し、 $\beta 1i$ と $\beta 2i$ が持つトリプシン様・カスパーゼ様活性も大きく低下し、各種細胞内にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積する。プロテアソームによる分解が減少し正しい立体構造を取れない蛋白質が小胞体に蓄積すると、unfolded protein response と呼ばれる小胞体ストレスが亢進し、I 型 IFN が過剰産生され、I 型 IFN 異常症を生じることで細胞死や炎症が誘導される。多発性骨髄腫の治療に用いられるプロテアソーム阻害薬のボルテゾミブの投与によって、スイート症候群や血管炎などの副作用が報告されているのも同様のメカニズムと考えられる。そのメカニズムはまだ未解明の部分が多いが、I 型 IFN 異常症は核酸応答異常による自己炎症性症候群(表 1, 2)や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患においてもみられ、自己炎症と自己免疫をつなぐ病態として注目されている²⁹⁾。

さいごに

自己炎症性疾患/症候群と好中球性疾患について概説し、いわゆる好中球性皮膚症を呈する遺伝性自己炎症性症候群であり、指定難病として知っておくべきPAPA症候群、A20ハプロ不全症と中條・西村症候群について、関連疾患も交えて紹介した。特徴的な臨床所見や病理所見の奥にある、遺伝子変異からつながる病態解明のモデルとして重要であるが、まだまだ不明な点も多い。2020年には、E1リガーゼをコードするUBAI遺伝子のミエロイド系細胞特異的な体細胞モザイク変異によって、反復性軟骨炎や好中球性皮膚症のほか、間質性肺炎や大血管炎、骨髄異常をきたすvacuoles, E1-ligase, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS)症候群も新たに報告され、成人発症の新たな自己炎症性症候群のモデルとして注目されている³⁰⁾³¹⁾。今後も更なる病態解明と治療法の確立が期待される。

文献

- 1) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, **97** : 133-144, 1999.
- 2) Marzano AV, Borghi A, Wallach D, et al : A comprehensive review of neutrophilic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, **54** : 114-130, 2018.
- 3) Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al : A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne : PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*, **72** : 611-615, 1997.
- 4) Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al : Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet*, **11** : 961-969, 2002.
- 5) Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al : Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, **100** : 13501-13506, 2003.
- 6) Heilig R, Broz P : Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol*, **48** : 230-238, 2018.
- 7) Sampson B, Fagerhol MK, Sunderkotter C, et al : Hyperzincaemia and hypercalprotectinaemia : a new disorder of zinc metabolism. *Lancet*, **360** : 1742-1745, 2002.
- 8) Holzinger D, Fassl SK, de Jager W, et al : Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*, **136** : 1337-1345, 2015.
- 9) Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, et al : Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)-a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*, **66** : 409-415, 2012.
- 10) Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al : Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH) : a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*, **149** : 762-764, 2013.
- 11) Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, et al : PsA-PASH : a new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. *J Am Acad Dermatol*, **72** : e42-e44, 2015.
- 12) Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, et al : Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. *J Dermatol*, **45** : e213-e214, 2018.
- 13) Duchatelet S, Miskinyte S, Join-Lambert O, et al : First nicastrin mutation in PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome. *Br J Dermatol*, **173** : 610-612, 2015.
- 14) Nomura T : Hidradenitis suppurativa as a potential subtype of autoinflammatory keratinization disease. *Front Immunol*, **11** : 847, 2020.
- 15) 古賀琢真, 井田弘明 : PSTPIP1 関連炎症性疾患, 日本免疫不全・自己炎症学会雑誌, **1** : 35-41, 2022.

- 16) Masters SL, Lagou V, Jeru I, et al : Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*, **8** : 332ra45, 2016.
- 17) Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al : A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, **76** : 2085-2094, 2017.
- 18) Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al : Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, **48** : 67-73, 2016.
- 19) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al : Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol*, **141** : 1485-1488.e11, 2018.
- 20) Shiraki M, Kadowaki S, Kadowaki T, et al : Primary immunodeficiency disease mimicking pediatric Bechet's disease. *Children(Basel)*, **8** : 75, 2021.
- 21) Schwartz DM, Blackstone SA, Sampaio-Moura N, et al : A type I interferon signature predicts response to JAK inhibition in haploinsufficiency of A20. *Ann Rheum Dis*, **79** : 429-431, 2020.
- 22) 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明ほか : 中條-西村症候群. *日臨免会誌*, **34** : 388-400, 2011.
- 23) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al : Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8(PSMB8)mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, **108** : 14914-14919, 2011.
- 24) Garg A, Hernandez MD, Sousa AB, et al : Autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, **95** : E58-63, 2010.
- 25) Torrelo A, Patel S, Colmenero I, et al : Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature(CANDLE)syndrome. *J Am Acad Dermatol*, **62** : 489-495, 2010.
- 26) McDermott A, Jacks J, Kessler M, et al : Proteasome-associated autoinflammatory syndromes : advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol*, **54** : 121-129, 2015.
- 27) Brehm A, Liu Y, Sheikh, et al : Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*, **125** : 4196-4211, 2015.
- 28) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, et al : Heterozygous missense variant of the proteasome subunit b-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun*, **12** : 6819, 2021.
- 29) Kretschmer S, Lee-Kirsch MA : Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*, **49** : 96-102, 2017.
- 30) Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al : Somatic Mutations in *UBAI* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*, **383** : 2628-2638, 2020.
- 31) Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, et al : Pathogenic *UBAI* variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*, in press.

特集◆肉芽腫症

シクロスポリンが治療に有効であった Weber-Christian 病の 1 例

藤本 真由* 永井 諒* 今井 康友* 金澤 伸雄*

要 約

27 歳, 女性。初診の半年前から右乳房に紅斑, 板状硬結が出現した。当院乳腺外科で抗菌薬を投与されたが改善なく, 顔面, 背部, 腰部, 両下腿にも同様の硬結が拡大し, 38°C 台の発熱も認め当科を受診した。腰部の皮下硬結からの皮膚生検では, リンパ球を主体とする炎症細胞が浸潤する小葉性脂肪織炎の所見で, 浸潤細胞は CD3, CD4, CD8, CD79a 陽性, Granzyme B, TIA-1 弱陽性であった。血液検査所見, 病理組織学的所見より Weber-Christian 病と診断し, プレドニゾロン 50 mg より内服を開始した。解熱とともに皮疹は改善したがプレドニゾロンの漸減中に再燃し, シクロスポリン 150 mg の内服を併用し, その後症状は改善した。本疾患にシクロスポリンを使用した症例報告は少なく, まれと考え報告した。

Key words : Weber-Christian 病, 小葉性脂肪織炎, シクロスポリン

I. はじめに

Weber-Christian 病とは, Weber¹⁾および Christian²⁾により概念が確立された原因不明の全身性脂肪織炎である。再発性に発熱と疼痛を伴う皮下硬結を繰り返し, 肝脾腫, 関節炎など多彩な症状を示し, 病理組織学的には皮下脂肪織に血管炎を伴わない小葉優位型の脂肪織炎を呈する。明確な診断基準は存在せず, 臨床所見も合わせて除外的に診断される。

II. 症 例

患 者 27 歳, 女性

主 訴 発熱, 両下腿, 右乳房, 背部の硬結を伴う紅斑

家族歴 叔母が乳癌

既往歴 特記すべき事項なし。

現病歴 初診の半年前から右乳房に皮下に板状硬結を伴う紅斑が出現した。1 カ月前より背部にも紅斑を認め, 当院乳腺外科を受診した。乳房生検で悪性所見は認めず, 感染症を疑われ抗菌薬を投与されたが改善しなかった。その後, 顔面, 腰部, 両下腿にも同様の紅斑が拡大し, 38°C 台の発熱, 倦怠感が出現したため当科を紹介受診した。

現 症 右乳房から腋窩にかけて軽度の圧痛を伴う板状の皮下硬結と暗赤褐色斑を認めた。腰部, 両下腿内側から後面にかけて境界不明瞭なわずかに浸潤を伴う淡い紅斑局面が分布し, こちらには圧痛は認めなかった (図 1)。

臨床検査所見 WBC 2420/ μ l, RBC 381 \times 10⁴/ μ l, Hb 10.2 g/dl, HCT 30.8%, Plt 20.5 \times

* Mayu FUJIMOTO, Makoto NAGAI, Yasutomo IMAI & Nobuo KANAZAWA, 兵庫医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 金澤伸雄主任教授)



図1 臨床像(初診時):右乳房から腋窩にかけて軽度の圧痛を伴う板状の皮下硬結と暗赤褐色斑を認める。

$10^4/\mu\text{l}$, CRP 0.52 mg/dl, TP 6.7 g/dl, Alb 3.5 g/dl, AST 51 IU/l (基準値 15~50), ALT 17 IU/l, LDH 627 IU/l(124~226), Amy 66 IU/l, BUN 8 mg/dl, Cre 0.46 mg/dl, 抗核抗体 < 40 倍, C3 121 mg/dl, C4 38 mg/dl, α_1 アンチトリプシン 249 mg/dl (94~150), sIL-2R 952 U/ml (145~519), Tスポット[®].TB 陰性, EBNA 40 倍, EBV-VCAIgG 40 倍, EBV-EADR-IgG <10

病理組織学的所見 腰部紅斑部より皮膚生検を施行した。皮下脂肪織にリンパ球, 好中球が浸潤し小葉性脂肪織炎の像を呈した。炎症細胞の浸潤は軽度で, 血管や周囲付属器に炎症所見は認めなかった(図2-a)。乳腺外科で採取された乳房紅斑部の生検組織では, 脂肪織小葉にリ

ンパ球を主体とする高度炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性を認めた。リンパ球に明らかな異型はみられなかった(図2-b)。

免疫組織学的所見 CD3, CD4, CD8, CD79aが陽性で, Granzyme B, TIA-1は弱陽性であった。

診断 発熱と全身の皮下硬結を繰り返したこと, 炎症反応上昇を伴ったことに加え, 血液検査にてTスポット[®].TB 陰性, 抗核抗体 陰性, アミラーゼ 正常値, アンチトリプシン低下がなかったこと, 病理組織学的に肉芽腫性病変や血管炎の所見はみられず, リンパ球に異型やモノクロナリティを認めなかったこと, またCD56 陰性で, bean-bag cellsを認めなかったことから, Weber-Christian病と診断した。

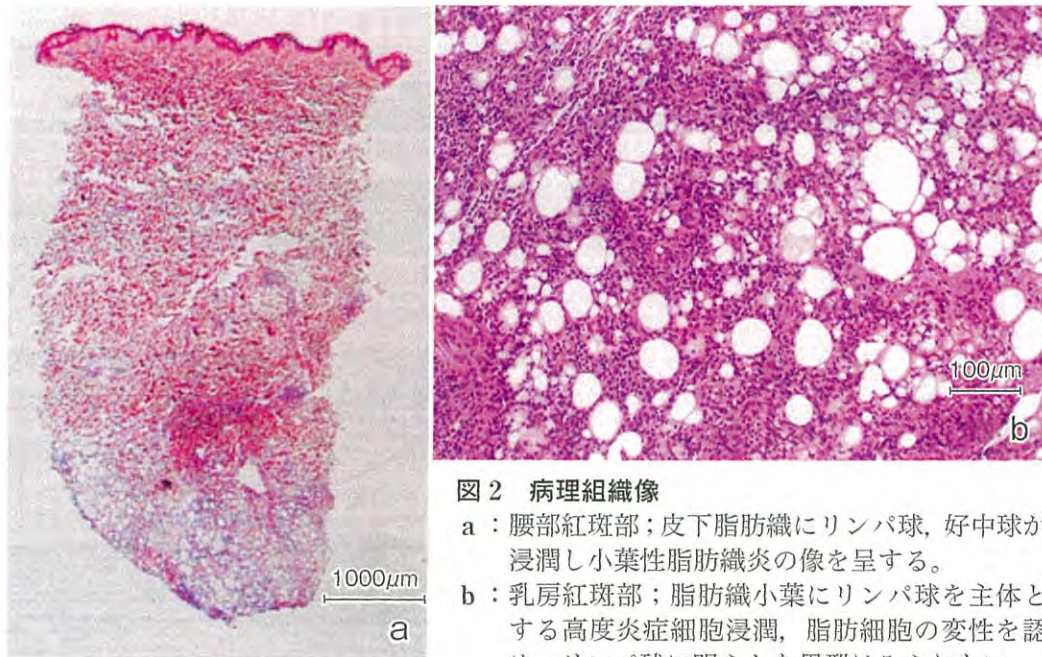


図2 病理組織像

- a : 腰部紅斑部；皮下脂肪織にリンパ球，好中球が浸潤し小葉性脂肪織炎の像を呈する。
 b : 乳房紅斑部；脂肪織小葉にリンパ球を主体とする高度炎症細胞浸潤，脂肪細胞の変性を認め，リンパ球に明らかな異型はみられない。

治療および経過 プレドニゾロン (PSL) 50 mg 内服を開始した。皮疹，発熱は著明に改善し，LDH，CRP は速やかに低下した。その後 PSL を漸減したが，20 mg に減量後から両下腿，前腕，腸骨部，右乳房に皮下硬結と発熱が再燃し，LDH，CRP が上昇した。PSL 単剤での治療は困難と判断し，PSL 40 mg に加えてシクロスポリン (CyA) 150 mg の内服を併用した。開始後から皮疹の改善とともに LDH，CRP も低下し，PSL，CyA ともに漸減し，初診9カ月後の現在 PSL 5 mg，CyA 100 mg まで減量しているが，皮疹の再燃はない (図3)。皮下硬結も消退し，陥凹を残さず治癒した (図4)。

Ⅲ. 考 察

Weber-Christian 病は，発熱とともに全身の皮下脂肪組織に非化膿性の炎症性結節が単発ないし多発性に出没を繰り返す全身性疾患群である。原則として，基礎疾患が明らかでない本態性の脂肪織炎を本症と診断する。比較的まれな疾患であり，思春期から壮年期の女性に多い³⁾。

診断は除外診断となり，病歴や検査所見から

表1に示すような他の脂肪織炎との鑑別が必要である。自験例では，これらを疑うような血液検査の異常はなく，病理組織学的所見と臨床像を合わせて除外的に Weber-Christian 病と診断した。しかし過去に Weber-Christian 病として6年間ステロイド内服で治療され再燃を繰り返した後，皮膚生検で隔壁性脂肪織炎であったため結節性紅斑と診断され，その4年後に皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の診断に至った症例⁴⁾もあり，今後も慎重に経過をみていく必要があると考える。

本症の治療としては，副腎皮質ステロイドの全身投与がもっとも一般的であり，ステロイドパルス療法が有効であったとする報告も多数みられた⁵⁾。しかし35%の症例では副腎皮質ステロイド投与に反応しない，もしくは減量で再燃を繰り返すという報告があり，治療に難渋する例では CyA の投与が有効とされている⁶⁾。本邦での Weber-Christian 病に対して，CyA を投与した症例報告を表2^{7)~13)}にまとめた。いずれも PSL 投与や血漿交換が無効であった，または減量中に再燃した症例に対し，CyA を投与するこ

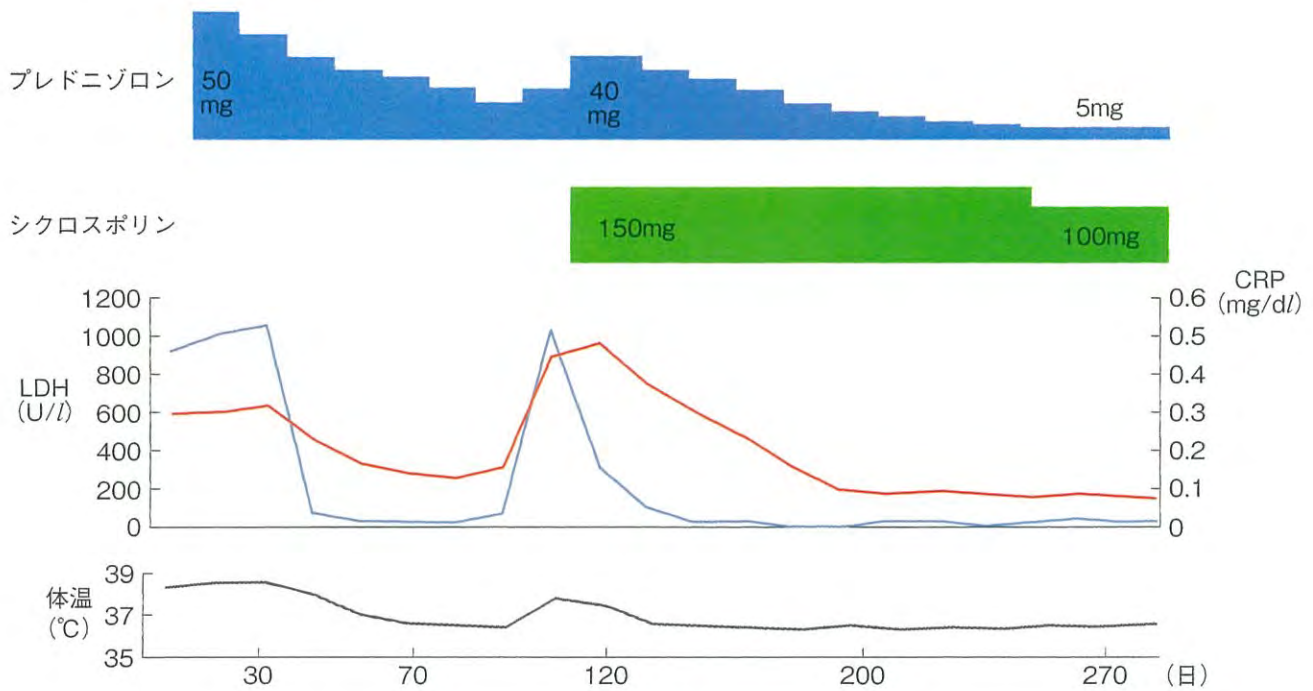


図3 治療経過図



図4 臨床像 (治療後): 皮下硬結は消退し, 陥凹を残さず治癒している。

とにより寛解を維持することができたと報告されている。CyAは、活性化T細胞におけるインターロイキン-2 (IL-2) の産生と抗原認識シグナルの伝達を主に阻害するカルシニューリン

阻害薬として分類される。Pongratzら¹⁴⁾は、メトトレキサートやサラゾスルファピリジンといった免疫抑制薬が無効でCyAのみが著効した症例を報告しており、本症の病因に関してT細胞性免疫反応と全身性炎症の間に何らかの関係があることが示唆される。Iwasakiら¹²⁾の症例では、発症時にT細胞の活性化を表すsIL-2R、インターフェロン- γ (IFN- γ) が高値であり、CyAの投与により臨床所見の改善とともに低下を認めた。CyAはカルシニューリン阻害薬として、主にヘルパーT細胞に作用し、IL-2やIFN- γ などのサイトカインの生成を妨げる。IFN- γ はそのエフェクター機能により、マクロファージによるIL-1やTNF- α などの炎症性メディエーターの産生を誘導し、脂肪組織の変性および壊死に寄与する可能性があると考えられている。自験例でも発症時のsIL-2Rは952 U/mlと比較的高値であり、CyAの開始に伴い臨床症状が速やかに改善した点から、これらの説を支持すると考えた。本症の治療にCyAを使用した症例報告は未だ少なく、今後さらなる症例の蓄

表1 Weber-Christian 病との鑑別が必要な脂肪織炎

小葉性脂肪織炎	特徴
バザン硬結性紅斑	病理組織学的に乾酪壊死, 血管炎あり, T スポット [®] , TB 陽性
皮下型サルコイドーシス	病理組織学的に非乾酪性肉芽腫あり
深在性エリテマトーデス	抗核抗体, 抗 dsDNA 抗体陽性, 補体低下
Rothmann-Makai 症候群	発熱などの全身症状なし
腭性脂肪織炎	病理組織学的に ghost-like 細胞あり, 隔壁の血管内皮障害, AMY 上昇
α_1 -アンチトリプシン欠損症	血液検査にてアンチトリプシン低下
組織球貪食性脂肪織炎	病理組織学的に bean-bag cells あり, CD56 陽性
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	病理組織学的に異型リンパ球あり

表2 シクロスポリンを投与した Weber-Christian 病の本邦報告例のまとめ

症例	報告者/報告年	年齢/性別	症状	CyA 投与までの治療	CyA 投与前の 治療効果	CyA 投与開 始時の治療
1	Usuki ら ⁷⁾ /1988	16/女	皮下硬結, 発熱	mPSL 1 g×3+ 血漿交 換+AZA 50 mg+ γ -glb 17.5 g	改善なし	PSL 55 mg+ CyA 100 mg
2	Oyama ら ⁸⁾ /1989	19/男	発熱, 皮下硬結	PSL 80 mg	一時改善し再燃	PSL 60 mg+ CyA 300 mg
3	木花ら ⁹⁾ /1994	50/女	発熱, 胸部の皮 下結節	PSL 40 mg→20 mg	漸減中に再燃	PSL 40 mg+ CyA 300 mg
4	Kumagai-Kurata ら ¹⁰⁾ / 1995	19/男	発熱, 下腹部の 皮下硬結, 胸水	PSL 50 mg→30 mg	漸減中に再燃	PSL 50 mg+ CyA 600 mg
5	高木ら ¹¹⁾ /1998	20/男	体幹部の皮下硬 結, 発熱	PSL 60 mg	一時改善し再燃	PSL 60 mg+ CyA 350 mg
6	Iwasaki ら ¹²⁾ /1999	15/女	発熱, 下腿の皮 下硬結	PSL 40 mg+ γ -glb 15 g	改善なし	PSL 40 mg+ CyA 150 mg
7	Hinata ら ¹³⁾ /2005	27/男	両下肢の皮下硬 結, 発熱	mPSL 1 g×3	改善なし	血漿交換 + CyA 225 mg
8	自験例	27/女	発熱, 両下腿, 右乳房, 背部の 皮下硬結	PSL 50 mg→20 mg	漸減中に再燃	PSL 40 mg+ CyA 150 mg

CyA: シクロスポリン, mPSL: メチルプレドニゾロン, AZA: アザチオプリン, γ -glb: ガンマグロブリン

積が望まれる。

(2021年10月25日受理)

文 献

- Weber FP: Br J Dermatol. 37: 301-311. 1925
- Christian HA: Arch Intern Med. 42: 338-351. 1928
- 窪田泰夫: 最新皮膚科学大系, 10巻, 1版, 玉置邦彦
ほか編, 中山書店, 2003, 120-121頁
- 岡田知善ほか: 西日皮, 68: 329, 2006
- 飯島正文: 日臨, 49 (増刊): 982-984, 1991
- 高橋一夫: 日臨, 60 (増刊): 389-396, 2002
- Usuki K et al: Am J Med. 85: 276-278. 1988
- Oyama Y et al: Br J Haematol. 73: 276-278. 1989
- 木花いづみほか: 臨皮, 48: 827-829, 1994
- Kumagai-Kurata N et al: Eur Respir J. 8: 1613-1615.
1995
- 高木圭一ほか: 皮膚診療, 20: 427-430, 1998
- Iwasaki T et al: Intern Med. 38: 612-614, 1999
- Hinata M et al: Rheumatology (Oxford). 44: 821-
823, 2005
- Pongratz G et al: BMC Musculoskelet Disord. 11:
18. 2010

TOPICS

プロテアソーム異常による自己炎症性疾患

金澤伸雄*

兵庫医科大学 医学部 皮膚科学

Autoinflammatory diseases with proteasome dysfunction

Nobuo KANAZAWA* (School of Medicine, Department of Dermatology, Hyogo Medical University, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, HYOGO 663-8501, JAPAN)

ユビキチン-プロテアソーム系は細胞内の選択的蛋白質分解を担い、不要や不良な蛋白質をポリユビキチンでラベルしプロテアソームでペプチドに分解する。筆者はパターン認識受容体の変異による自己炎症性疾患の検討を行う中で、本邦で古くから知られながら非常に稀でほぼ忘れられていた、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を示す特異な疾患の存在に気づき、症例を集めてゲノム解析を行い、プロテアソーム異常による新しい遺伝性自己炎症性疾患の中條・西村症候群 (NNS) として疾患概念を確立した。時を同じくして海外から続々と同一疾患の報告がなされ、合わせてプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) としてトピックとなった。さらに最近、本邦の独立した2症例とノックインマウスの解析をもとに、臨床像とプロテアソーム異常ともにNNS/PRAASと似て非なる新しい疾患として、免疫不全を伴うPRAAS (PRAAS-ID) を世界に先駆けて報告した。本稿ではこれらプロテアソーム異常による自己炎症性疾患について、プロテアソームの基礎を含めて解説する。

Key words : 自己炎症性疾患, プロテアソーム, 中條・西村症候群, プロテアソーム関連自己炎症性症候群, 免疫不全

The ubiquitin-proteasome system is responsible for selective intracellular proteolysis, labeling unwanted and defective proteins with polyubiquitin and degrading them into peptides in the proteasome. While investigating autoinflammatory diseases caused by mutations in pattern recognition receptors, the author was aware of a particular disease showing chronic recurrent inflammation and progressive thinning/exhaustion, which had been known for a long time in Japan but was extremely rare and almost forgotten. By analyzing the genome of collected cases, the disease concept was established as a new hereditary autoinflammatory disease due to proteasome dysfunction, Nakajo-Nishimura syndrome (NNS). Around the same time, reports of the same disease were made one after another from overseas and, collectively, proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS) became a hot topic. Furthermore, based on the analysis of two independent Japanese cases and knock-in mice, we have recently reported the first in the world a new disease as PRAAS with immunodeficiency (PRAAS-ID), whose clinical pictures and proteasome dysfunction are similar to but distinct from those of NNS/PRAAS. In this review, these autoinflammatory diseases with proteasome dysfunction are explained, including the basics of the proteasome.

Key words : Autoinflammatory disease, proteasome, Nakajo-Nishimura syndrome, proteasome-associated autoinflammatory syndrome, immunodeficiency

*Corresponding author : 金澤伸雄 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学 医学部 皮膚科学

省略語 : AGS; Aicardi-Goutieres syndrome, CANDLE; chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, CP; core particle, DCAR; dendritic cell immunoactivating receptor, HP; half proteasome, IFN; interferon, IP; immunoproteasome, JMP; joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy, NNS; Nakajo-Nishimura syndrome, PAC; proteasome assembling chaperone, POMP; proteasome maturation protein, PRAAS; proteasome-associated autoinflammatory syndromes, PRAAS-ID; PRAAS with immunodeficiency, RP; regulatory particle, SAVI; STING-associated vasculopathy with onset in infancy, TP; thymoproteasome, UPS; ubiquitin-proteasome system

はじめに～自己紹介を兼ねて～

自己炎症性疾患 (Autoinflammatory diseases) は、家族性ヒベルニア熱とも呼ばれた顕性遺伝型の周期熱症候群の原因がTNF受容体をコードする *TNFRSF1* 遺伝子の変異であることが1999年にCell誌に発表されたときに、O'sheaとKastnerによって名付けられた疾患概念である¹⁾。獲得免疫の異常による自己免疫疾患に対し、Toll様受容体の発見後一気に解明が進んだ自然免疫の異常による疾患、という位置づけである。ただし、自己免疫におけるAutoがSelf(自己)を指すのに対し、自己炎症におけるAutoはAutonomous(自律)やAutomatic(自動)の意である。すなわち、狭義の自己炎症性疾患は、自然免疫や炎症の制御に関わる遺伝子の変異による稀な遺伝性疾患をさす。

筆者は2000年に本庶研究室での大学院生活を終え皮膚科に戻ったが、国立病院での臨床の傍ら研究を継続し、新たに発見したCタイプレクチン受容体に初めて自分で樹状細胞免疫活性化受容体(Dendritic cell immunostimulating receptor: DCAR)と名前をつけ、報告した²⁾。その後大学に戻ってまもなく、外勤先の診療所で診察した患者に、当時まだ本邦でほとんど報告のなかったブラウ症候群で見られるNOD様受容体であるNOD2の変異を同定したことをきっかけに、本邦の症例を集めて若年発症サルコイドーシスと呼ばれていた疾患がブラウ症候群と病態が同じであることを示し^{3, 4)}、パターン認識受容体の変異による自己炎症性疾患の世界に足を踏み入れた。ちなみにNOD2は細胞壁ペプチドグリカンに共通な最小成分であるムラミルジペプチドを細胞内で認識し、DCARは最近になって結核菌の細胞壁成分を認識することが報告されている^{5, 6)}。

和歌山に移り、これら各種パターン認識受容体遺伝子の多型の総和としてハンセン病の成立を説明しようと、療養所を訪ねて検体を集めて地道にSNP解析を行ったが、満足いく解析結果は得られなかった(後に中国での大規模解析により、ハンセン病とNOD2多型の強い相関が報告された)^{7, 8)}。そのような中、再び日常診療の中で、和歌山で集積されていた中條・西村症候群(当時はまだ正式な病名がなく、「凍瘡様皮疹を合併する進行性脂肪異常症」と呼ばれていた)を再発見し、通院を中断していた患者や家族も含めて遺伝子解析を行うことで、この疾患

がプロテアソーム異常による新しい遺伝性自己炎症性疾患であることを世界に示し、長く病態が明らかでなかった疾患に原因と名前を与えることができた⁹⁾。それまで本邦特有とされてきた本疾患の症例が、時を同じくして海外から続々と様々な疾患名で報告され、プロテアソーム関連自己炎症性症候群(Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: PRAAS)として一大トピックとなったのは、うれしいような寂しいような複雑な気持ちである。

今回、一昨年に本学に着任して間もなく、新たに見出した免疫不全を伴うPRAAS(PRAAS with immunodeficiency: PRAAS-ID)について、本邦から世界に先駆けて報告できたので、紹介したい¹⁰⁾。

プロテアソーム

細胞がその機能を遂行するためには、適時必要な蛋白質を合成し、不要な蛋白質や合成時の不良品を分解処理する必要がある。ユビキチン-プロテアソーム系(ubiquitin-proteasome system: UPS)は、そのような不要や不良な蛋白質をポリユビキチンでラベルし、プロテアソームでペプチドに分解するシステムであり、細胞内の選択的非リソソーム蛋白質分解を担う¹¹⁻¹³⁾。

プロテアソームは多くのサブユニットからなる巨大な分子複合体である。その基本構造は、 $\alpha 1 \sim \alpha 7$ の α サブユニットと $\beta 1 \sim \beta 7$ の β サブユニットがそれぞれリングを形成(α リングと β リング)して上下に組み合わせさせたもので、ハーフプロテアソーム(half proteasome: HP)と呼ばれる。HP 2個が上下に組み合わせさせて $\alpha\text{-}\beta\text{-}\beta\text{-}\alpha$ と並んだものが20Sコア粒子(core particle: CP)である。さらに、6個の

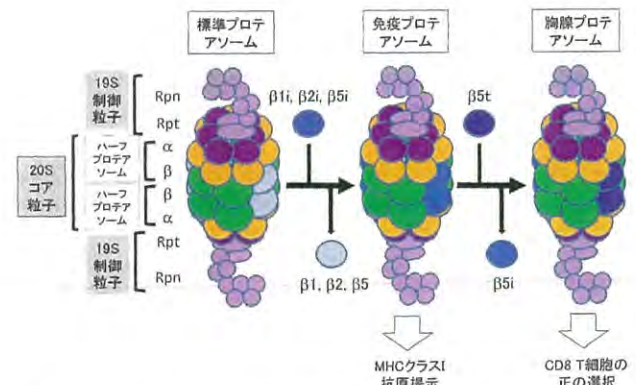


図1. 26Sプロテアソームの構造. 免疫プロテアソームと胸腺プロテアソーム

ATPase (Rptサブユニット)と13個のnon-ATPase (Rpnサブユニット)からなる19S制御粒子(regulatory particle: RP)が20S CPの上下に組み合わさることによって、完全な26Sプロテアソームが形成される(図1)。E1, E2, E3ユビキチンリガーゼを介してポリユビキチン化された蛋白質は、19S RPによるユビキチン鎖の認識、捕捉、脱ユビキチン化、立体構造の解きほぐしを経て樽型の20S CPに送込まれ、その内腔において、プロテアーゼ活性をもつ $\beta 1$ (カスパーゼ活性)、 $\beta 2$ (トリプシン活性)、 $\beta 5$ (キモトリプシン活性)によって2~8アミノ酸のペプチド断片に分解される。プロテアソームと同じく細胞内蛋白質の分解を行うオートファジー-リソソーム経路が蛋白質を分解して他の新しい蛋白質を合成するための材料を供給する(リサイクル)ことを目的とするのに対し、UPSは目的蛋白質を特異的に分解し、細胞内から除去することを主な目的とする。

全ての細胞に発現する標準プロテアソームに対し、プロテアーゼ活性を持つ $\beta 1 \cdot \beta 2 \cdot \beta 5$ サブユニットが、より活性の高い誘導型の $\beta 1i \cdot \beta 2i \cdot \beta 5i$ サブユニットに置き換わったものを免疫プロテアソーム(immunoproteasome: IP)と呼ぶ(図1)。IPは免疫担当細胞で恒常的に発現し、また炎症時にはIFN γ やTNF α などの刺激によってその他の体細胞にも誘導され、高い酵素活性により効率的に蛋白質を分解するとともに、分解産物であるペプチド抗原をMHCクラスI上に提示し、CD8 T細胞を活性化して獲得免疫を起動する役割を持つ。さらに、胸腺皮質上皮細胞には特異的に $\beta 5t$ サブユニットが発現しており、IPの $\beta 5i$ が $\beta 5t$ に置き換わった胸腺プロテアソーム(thymoproteasome: TP)は、自己抗原ペプチドの産生とそのクラスI提示によりCD8 T細胞の正の選択に関わる。進化的にも、プロテアソームは細菌や酵母を含むすべての真核生物に存在するが、IPとTPは獲得免疫が成立する脊椎動物にのみ見られる。

多くのサブユニットが集合するプロテアソームの形成には、proteasome assembling chaperone(PAC)とproteasome maturation protein (POMP)と呼ばれる専用のシャペロンが用いられる^{12, 13)}。 α リングの形成にはまずPAC3とPAC4のヘテロ二量体が $\alpha 5$ と結合し、次いで $\alpha 4$ を引き寄せ複合体を形成し、さらに残りの α サブユニットが順次結合する。

PAC1とPAC2のヘテロ二量体は、 α リングの19S RP結合面に蓋をするように結合して α リングを安定化させる。次に $\beta 2 \cdot \beta 3$ が取り込まれ、PAC3-PAC4は立体障害作用により離れる。さらにPOMPと $\beta 4 \cdot \beta 5 \cdot \beta 6 \cdot \beta 1$ が順次結合し、比較的安定な中間体を形成する。この段階では、プロテアーゼ活性を持つ $\beta 1 \cdot \beta 2 \cdot \beta 5$ は、プロペプチドが残った未成熟な前駆体のままである。ここに $\beta 7$ が結合しHPとなると、POMPと β サブユニットのプロペプチドの働きで速やかに二量体化し、20S CP構造をとる。するとプロペプチドが切断されてCPが活性化し、POMPとPAC1-PAC2はその最初の基質として分解され、活性型20S CPが完成する。

プロテアソーム異常による病態

1) プロテアソーム関連自己炎症性症候群/中條・西村症候群

非常に稀ながら本邦では古くから知られた、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である¹¹⁾。幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する(図2a, b)。1939年の中條、1950年の西村らの報告以来「凍瘡を合併する骨骨膜症」などの病名で報告され、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、30例ほどの報告があった。2009年以降、筆者らによって研究班が組織され、新しい遺伝性自己炎症性疾患として疾患概念が確立したのを受け、中條・西村症候群(Nakajo-Nishimura syndrome: NNS)として、2014年に小児慢性特定疾病(膠原病19番)、2015年に指定難病(268番)に登録された。当初は本邦特有とされたが、2010年に本疾患と臨床的に酷似する症例がjoint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy(JMP)症候群とchronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature(CANDLE)症候群という病名で欧米と中東から報告された(図2c, d)。さらに3疾患とも、免疫プロテアソームの誘導型 $\beta 5i$ サブユニットをコードするPSMB8遺伝子に変異のあることが報告され^{9, 15, 16)}、これを原因とする同一疾患として提唱されたのがPRAASである¹⁷⁾。その後、その他の誘



図2. PRAAS各疾患の代表的な症例の臨床像(文献17より引用改変)

- (a, b) 中條・西村症候群
(c, d) CANDLE症候群
(e, f) JMP症候群

表1. PRAASとPRAAS-IDの原因遺伝子

疾患名	遺伝子変異		接合様式
PRAAS1 (OMIM#256040)	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	ホモ接合・ 複合ヘテロ接合
	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMA3</i> ($\alpha 7$)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合
	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合
PRAAS2 (OMIM#618048)	<i>POMP</i> (hUmp1)	-	ヘテロ接合
PRAAS3 (OMIM#617591)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	複合ヘテロ接合
	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合
PRAAS4 (OMIM#619183)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	複合ヘテロ接合
PRAAS5 (OMIM#619175)	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)	ホモ接合
PRAAS-ID	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)	-	ヘテロ接合

導型サブユニットをコードする *PSMB9*($\beta 1i$), *PSMB10*($\beta 2i$)だけでなく, 非誘導型サブユニットをコードする *PSMA3*($\alpha 7$), *PSMB4*($\beta 7$)の変異, 特にそれらの変異の組み合わせで発症する症例, さらにシャペロン分子をコードする *POMP*, *PSMG2*(PAC2)遺伝子に変異がある症例も報告され, 変異型によって報告順にPRAAS1から5に分類されている(表1)¹⁸⁻²¹⁾.

本邦のNNS患者は皆, 強い創始者効果を伴う *PSMB8*遺伝子の602番目のグアニンのチミンへの変異(c.602G>T)に伴う201番目のグリシンのバリンへの置換(p.Gly201Val)をもつ¹¹⁾. この変異によって $\beta 5i$ の成熟が妨げられ, そのキモトリプシン様活性が著しく低下するだけでなく, 隣接する $\beta 4$, $\beta 6$ サブユニットとの接合面の変化のために複合体の形成不全がおこり, 成熟したIPの量が20S, 26Sともに著明に減少する. それによって $\beta 1i$ と $\beta 2i$ がもつトリプシン様活性とカスパーゼ様活性も大きく

低下するため, 組織に浸潤するマクロファージなどの各種細胞にユビキチン化蛋白質が蓄積する. 筋炎部の筋肉細胞にユビキチンだけでなくp62やTDP-43が陽性の凝集体を認め, 成人発症の難病である封入体筋炎とよく似た病理像を示すこともある²²⁾. NNS患者由来iPS細胞から分化させた単球株の解析により, 細胞内にユビキチン化蛋白質だけでなく活性酸素が蓄積し, MAPキナーゼとJAK/STATシグナルの活性化を介してIL-6やIP-10などのサイトカインやケモカインの産生が亢進することが明らかとなり, 薬剤スクリーニングのターゲットとして期待されている^{23, 24)}.

プロテアソーム活性が低下すると, 正しい立体構造を取れない蛋白質が小胞体に蓄積し, unfolded protein responseと呼ばれる小胞体ストレスが亢進し細胞死や炎症が誘導される. 同時にI型インターフェロン(interferon: IFN)が過剰産生されIFN誘導遺伝子群の発現亢進が起きることでI型IFN異常症を生じる. I型IFN異常症はエカルディ・グティエール症候群(Aicardi-Goutieres syndrome: AGS)や乳児期発症STING関連血管炎(STING-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI)などの核酸の代謝応答異常による自己炎症性疾患で見られ, 特に前者においては髄液中のIFN α 高値に伴う大脳基底核石灰化と精神発達遅滞などの神経症状が特徴的である. NNSにおいても大脳基底核石灰化はほぼ必発であるが, 通常精神発達遅滞は伴わない. また, NNSにおいては成長に伴って抗核抗体など各種自己抗体が出現するが, I型IFN異常症は全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎などの全身性自己免疫疾患の病態としても重要であることから, NNS, AGS, SAVIなどの自己炎症性I型IFN異常症は, 自己炎症と自己免疫をつなぐ病態として注目されている²⁵⁾.

2) 免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群

NNSの診療と研究を進める中で, この疾患が疑われる症例についての相談が全国から筆者のもとに集まるようになった. その中に, 乳児期発症の弛張熱, 浸潤性紅斑, 筋炎などの炎症所見とともに, 重症肺高血圧を伴い, 乳児期発症皮膚筋炎と診断されていた沖縄の症例があった(症例1, 図3). 脂肪萎縮はないが大脳基底核石灰化はあり, NNSではな



図3. PRAAS-ID 症例の特徴的な臨床像(文献10より引用改変)

- (a) 症例1の凍瘡様紅斑(7か月時)
 (b) 症例2の凍瘡様紅斑(1か月時)
 (c) 症例1のMRIでの筋炎像
 (d) 症例1の心臓エコーでの肺高血圧像
 (e) 症例1のCTでの大脳基底核石灰化像

いが似た病態と考え、症状のない両親と合わせてトリオでエキソーム解析を行ったところ、患児のみに、 $\beta 1i$ をコードする *PSMB9* 遺伝子の新規変異のヘテロ接合を見出した。467番目のグアニンがアデニンに変異(c.457G>A)することにより、2つのHPの会合面に存在する156番目のグリシンがアスパラギン酸に置換(p.Gly156Asp)し、HPの二量体化が阻害される。そのため $\beta 1i$ は成熟不全となるが、20Sの発現量と活性が著しく低下するのに比べ26Sの発現量と活性は比較的保たれ、明らかなユビキチン化蛋白質の蓄積は見られなかった。

CRISPR-Cas9法にてノックインマウスを作成したところ、患児と同様に26Sの機能低下は軽度でユビキチン化蛋白質の蓄積も明らかでないにもかかわらず、顕著なT細胞、B細胞、樹状細胞、NK細胞の減少を認め、NNSに認める *PSMB8* 変異を導入したマウスとは明らかに異なる表現型を示した。特に、ホモ変異マウスは胸腺を欠き6-7ヶ月齢までに死亡した。清潔な環境下では明らかな炎症所見は示さなかったが、脾臓の好中球や単球はむしろ増えており、自己炎症の存在を示唆するものであった。それを受けて患児のデータを見直したところ、B細胞減少によりウイルス感染を繰り返しガンマグロブリンの補充が必要な状態であった。さらに、症例1と同じく弛張熱、浸潤性紅斑、筋炎、重症肺高血圧、大脳基底核石灰化を示すとともにCD8 T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞が低下し複合型免疫不全を示す岐阜の乳児例にもまったく同じ変異を認め、ポリオーマウイ

表2. NNS/PRAASとPRAAS-IDの臨床像の比較

	NNS/PRAAS	PRAAS-ID	<i>Psmb9</i> 変異マウス
発熱	+	+	-
皮疹	+	+	-
筋炎	+	+	NA
肝障害	+	+	NA
脾腫	+	+	-
脂肪萎縮	+	-	-
肺高血圧	稀	+	NA
大脳基底核石灰化	+	+	NA
I型IFN異常症	+	+(症例2)	+
ポリオーマウイルス血症	-	+	NA
血球数	不定	CD8 T細胞 gd T細胞減少B細胞減少(症例1)	T細胞 B細胞低下好中球 単球増多
免疫グロブリン	高値	低値	低値
$\beta 1i$ 成熟	不定	不全	不全
プロテアソーム活性	26S, 20S低下	20S低下	20S低下
ユビキチン蓄積	+	-	-

スの持続感染とともにIFN誘導遺伝子群の発現亢進も認められた(症例2)。

表2にPRAAS-ID症例と *Psmb9* 変異マウスの臨床像について特徴をまとめた。NNS/PRAASと比べ、一見プロテアソーム機能低下は軽度と思われるにも関わらず、臨床的にはより重症で肺高血圧や免疫不全を伴う新しい自己炎症性疾患として、PRAAS-IDと名付け、報告した¹⁰⁾。なお、症例1は急性肝出血のため11歳で死亡したが、症例2はJAK阻害薬が奏効し、さらに7ヶ月齢時に臍帯血移植を行い、寛解した²⁶⁾。以上の知見から、プロテアソームには、まだ知られていない、ユビキチン非依存性にリンパ球の分化成熟に関わる重要な役割があることが示唆され、今後の検討が待たれる。

おわりに

筆者は皮膚科医であり、皮膚症状を伴う自己炎症性疾患の遺伝子解析から、プロテアソームの世界に足を踏みこんだ。NNSは古くから本邦で存在が知られていたにもかかわらず、非常に稀で患者の発生も散発的であったため、長く研究が進まなかったが、近年の遺伝性自己炎症性疾患の概念と遺伝子解析技術の進歩により、世界的に一気に解析が進んだ。病態におけるI型IFN異常症の果たす役割が明らかとなり、自己炎症と自己免疫の中間に位置する疾患と位置付けられ、JAK阻害薬の応用も試みられている²⁷⁾。一方、やはり根本治療を目指し、またア

ルツハイマー病やパーキンソン病など蛋白質分解不全を病態とする疾患に広く応用を目指すためには、プロテアソーム機能異常そのものを正常化させる試みが必要と考えられる²⁸⁾。プロテアソームの機能制御機構自体まだまだ不明な点が多い中、これら稀少遺伝性疾患の原因究明・治療介入によって、プロテアソームの生物学的全貌が明らかになることが期待される。

謝 辞

自己炎症性疾患の研究をともに進めてきた神戸直智先生(京都大学大学院医学研究科皮膚科学)、西小森隆太先生(久留米大学小児科)、井田弘明先生(久留米大学第一内科)、また今回貴重な症例を紹介いただきました金城紀子先生(琉球大学大学院医学研究科育成医学)、大西秀典先生(岐阜大学大学院医学系研究科小児科学)、ゲノム解析を行っていただいた三島博之先生、木下晃先生、吉浦孝一郎先生(長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学)、プロテアソームの構造解析を行っていただいた水嶋恒裕先生(兵庫県立大学大学院理学研究科生体物質構造解析学)、プロテアソームの機能解析を行っていただいた濱崎純先生、村田茂穂先生(東京大学大学院薬学系研究科蛋白質代謝学)、ノックインマウスの作成と解析を行っていただいた邊見弘明先生(岡山理科大学獣医学部免疫学)、改正恒康先生(和歌山県立医科大学先端医学研究所生体調節機構研究部)、そしてメンターである古川福実先生(和歌山県立医科大学皮膚科学・高槻赤十字病院)に深謝申し上げます。本研究は、JSPS科研費JP19K08798の助成を受けたものです。

文 献

- 1) McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; **97**: 133-44.
- 2) Kanazawa N, Tashiro K, Inaba K, Miyachi Y. Dendritic cell immunoactivating receptor, a novel C-type lectin immunoreceptor, acts as an activating receptor through association with Fc receptor gamma chain. *J Biol Chem* 2003; **278**: 32645-52.
- 3) Kanazawa N, Matsushima S, Kambe N, Tachibana T, Nagai S, Miyachi Y. Presence of a sporadic case of

- systemic granulomatosis syndrome with a CARD15 mutation. *J Invest Dermatol* 2004; **122**: 851-2.
- 4) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappa B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005; **105**: 1195-7.
- 5) Kambe N, Nishikomori R, Kanazawa N. The cytosolic pattern-recognition receptor Nod2 and inflammatory granulomatous disorders. *J Dermatol Sci* 2005; **39**: 71-80.
- 6) Toyonaga K, Torigoe S, Motomura Y, et al. C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-inositol mannosides to promote a Th1 response during infection. *Immunity* 2016; **45**: 1245-57.
- 7) 金澤伸雄, 三木田直哉, 李洪錦, 中谷友美, 尾崎元昭, 小坂真紀ほか. 日本人のハンセン病発症における細菌センサー分子の遺伝子多型の関与. *日本ハンセン病学会雑誌* 2009; **78**: 255-61.
- 8) Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, et al. Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2609-18.
- 9) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**: 14914-9.
- 10) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun* 2021; **12**: 6819.
- 11) 田中啓二. プロテアソームの生物学—免疫型酵素の発見と分子免疫学への貢献—. *アレルギー* 2012; **61**: 785-91.
- 12) 八代田英樹, 村田茂穂. 酵母からヒトまでのプロテアソームの構造と機能. *生化学* 2012; **84**: 409-15.
- 13) 佐伯康. プロテアソームの作動機序と細胞内動態. *生化学* 2015; **87**: 705-22.
- 14) 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 古川福実, 中條一西村症候群. *日本臨床免疫学会会誌* 2011; **34**: 388-400.
- 15) Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, Mizrahi D, Hernandez MD, Sousa AB, et al. PSMB8 encoding the β 5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; **87**: 866-72.
- 16) Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, et al. Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012; **64**: 895-907.
- 17) McDermott A, Jacks J, Kessler M, Emanuel PD, Gao L. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol* 2015; **54**: 121-9.
- 18) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, Marrero B, Omoyinmi E, Zhou Q, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2015; **125**:

- 4196-211.
- 19) Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, de Guzman MM, Forbes LR, Chinn IK, et al. Heterozygous Truncating variants in POMP escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dysregulatory syndrome. *Am J Hum Genet* 2018; **102**: 1126-42.
 - 20) de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, Pillet P, Parentelli AS, Sanchez GAM, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. *J Allergy Clin Immunol* 2019; **143**: 1939-43.
 - 21) Sarabay G, Méchin D, Salhi A, Boursier G, Rittore C, Crow Y, et al. PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS. *J Allergy Clin Immunol* 2020; **145**: 1015-7.
 - 22) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uhara A, Ohmura K, Sugie K, et al. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020; **46**: 579-87.
 - 23) Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Saiki N, Kawasaki Y, Ito H, et al. Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress. *Stem Cell Reports* 2018; **10**: 1835-50.
 - 24) Kase N, Terashima M, Ohta A, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kawasaki Y, et al. Pluripotent stem cell-based screening identifies CUDC-907 as an effective compound for restoring the in vitro phenotype of Nakajo-Nishimura syndrome. *Stem Cells Transl Med* 2021; **10**: 455-64.
 - 25) Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017; **49**: 96-102.
 - 26) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, et al. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2021; **148**: 639-44.
 - 27) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018; **128**: 3041-52.
 - 28) 村田茂穂, 池浦隆真. タンパク質分解装置プロテアソームと創薬. *ファルマシア* 2020; **56**: 11-5.

特集

Genetics と epigenetics

自己炎症性疾患*

金澤 伸雄**

Key Words: hereditary autoinflammatory disease, designated intractable disease, genetic testing, somatic mosaicism

はじめに

自己炎症性疾患は、獲得免疫の制御異常による自己免疫疾患に対して、自然免疫や炎症の制御異常を原因とする稀少疾患として、1999年に提唱されたものである¹⁾。家族性地中海熱(familial Mediterranean fever; FMF)などの遺伝性周期熱症候群をプロトタイプとし、発熱や皮疹、関節炎などを呈し感染症、アレルギー、自己免疫疾患に似るが、無菌性でアレルギーなどの誘因がなく、各種自己抗体は陰性である。多くは単一遺伝子変異による遺伝性疾患であるが、非遺伝性で多遺伝子性と考えられる疾患や、モザイク変異による後天性の疾患も見出されている。自己免疫(autoimmunity)の“auto”が“self”を意味するのに対し、自己炎症(autoinflammation)の“auto”はむしろ“automatic(自動)”や“autonomous(自律)”の意味と捉えられる²⁾。似た概念であるが、肥満における飽和脂肪酸や、環状肉芽腫における変性コラーゲンなど、“self”としての自己成分(内因性リガンド)に対してToll様受容体などを介して反応する炎症応答は、「自然炎症(homeostatic inflammation)」と呼ばれる。

本稿で解説する、皮膚病変を伴う遺伝性自己

炎症性疾患のうち、難病指定を受けているものを表1にまとめた。汎発性膿疱性乾癬を呈するIL-36受容体アンタゴニスト欠損症(deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist; DITRA)や遺伝性血管性浮腫など、そのほかにも難病指定を受ける重要な遺伝性自己炎症性疾患があるが、独立して扱われることが多く、本稿でも対象外とした。皮膚病変はこれらの疾患の重要な特徴であり診断の手掛かりとなることから、紅斑症や蕁麻疹、肉芽腫、凍瘡、脂肪萎縮、角化症などの皮膚症状から自己炎症性疾患を分類しようという試みもなされている³⁾。さらに、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析やエキソーム解析により、遺伝性と考えられていなかった孤発例においても新しい遺伝子変異が発見され、E1リガーゼをコードするUBAI1遺伝子のミエロイド系細胞特異的な体細胞モザイク変異によるVEXAS(vacuoles, E1 enzyme, X-linked, auto-inflammatory, somatic)症候群など、病態に直結した新たな疾患概念が続々と生まれている⁴⁾。

家族性地中海熱

(familial Mediterranean fever; FMF)

ローマ時代より地中海世界で知られた疾患であり、本邦でも最も多い遺伝性自己炎症性疾患である。2~3日で自然に軽快する、発熱と胸痛や腹痛を伴う漿膜炎発作を特徴とする。発作時のみ血清アミロイドなどの炎症マーカーが陽性に

* Autoinflammatory disease.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学(〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1); Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

表1 難病指定を受けている遺伝性自己炎症性疾患

疾患	家族性地中海熱 (FMF)	高IgD症候群 (HIDS)	TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)	クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)			ブラウウ症候群	化膿性無菌性関節炎・膿疱性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群	中條・西村症候群	遺伝性自己炎症疾患			
				家族性寒冷自炎性症候群 (FCAS)	マックル・ウエルズ症候群	慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群				Aicardi-Goutieres 症候群	ADA2 欠損症	NLRG4 異常症	A20 ハプロ不全症 (HA20)
皮膚症状	丹毒様紅斑	紅斑	(筋肉痛に伴う) 移動性紅斑	蕁麻疹様紅斑	舌瓣様丘疹, 結節性紅斑	膿疱性膿皮症, 膿腫性瘻瘻	凍瘡様紅斑, 結節性紅斑, 脂肪萎縮	凍瘡様紅斑, 結節性紅斑, 脂肪萎縮	凍瘡様紅斑, 結節性紅斑, アフタ, 外陰部潰瘍	蕁麻疹様紅斑, 水疱	瘻瘻様皮疹, 結節性紅斑	瘻瘻様皮疹, 結節性紅斑, アフタ, 外陰部潰瘍	
遺伝形式	劣性・優性	劣性	優性	優性 (稀にモザイク)	優性 (稀にモザイク)	優性	劣性	劣性	劣性	劣性	劣性	優性	優性
責任遺伝子	MEFV	MVK	TNFRSF1	NLRP3	NOD2	PSTPIP1	PSMB8, PSMA3, B4, B9, B10, G2, POMP	TREX1, RNASEH2A, B, C, SAMHD1, ADARI, IFIH1, LSM11, RNU7-1	ADA2	NLRG4	TNFAIP3		
発症年齢	幼児～青年	乳幼児	幼児～成人	乳児～青年	幼児	幼児	乳幼児	新生児～乳児	乳児	乳児	新生児～青年		
発熱	+	+	+	+	-/+	-/+	+	+	+	+	+	+	+
皮膚外症状	有痛性腹膜炎, 胸膜炎, 関節炎	腹痛, 嘔吐, 下痢, 関節炎, 有痛性リンパ節腫脹	腹痛, 胸痛, 移動性筋肉痛, 結膜炎, 関節痛	関節炎, 感覚音性難聴	関節炎, プドウ膜炎	反復性化膿性無菌性関節炎, 針反心	大脳基底核石灰化, 瘦せ, 関節拘縮	頭蓋内石灰化, 早発性脳症, 痙攣, 発達遅滞, 自己免疫疾患	麻痺, 痺れ, 視力障害, 筋骨痛, 関節痛	関節痛, 腸炎, マクロファージ活性化症候群	消化管潰瘍, プドウ膜炎, 関節炎, 自己免疫疾患		
アミロイドーシス	++	+	++	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-
治療	コルヒチン, カナキヌマブ	ステロイド, カナキヌマブ	ステロイド, カナキヌマブ	ステロイド, カナキヌマブ	ステロイド, TNF α 抗体	ステロイド, TNF α 抗体	ステロイド, JAK 阻害薬	ステロイド, JAK 阻害薬	TNF α 抗体, 骨髄移植	ステロイド, カナキヌマブ	ステロイド, コルヒチン, TNF α 抗体		
指定難病	266	267	108	106	110	269	268	325					

なるが、無治療ではアミロイドーシスをきたすことがあり、注意を要する。皮疹として丹毒様紅斑が有名であるが、稀にしかみられない。従来、常染色体劣性遺伝性とされ、1997年に原因としてピリン (pyrin) をコードする *MEFV* 遺伝子変異が同定された。ただ、健常者でもよくみられる多型が多く、エクソン 10 の稀な変異 (M680I, M694I, M694V, V726A) 以外は診断に直結するものではないことに注意を要する。

ピリンは当初、後述する *NLRP3* インフラマソーム (inflammasome) の抑制因子として働くと考えられたが、孤発性や優性遺伝性の場合、独自に ASC とプロカスペーゼ 1 と会合して形成するピリンインフラマソームが異常に活性化し、*IL-1 β* が過剰産生されると考えられている。コルヒチンが有効で診断基準にも取り入れられているが、副作用などで使用できない例やコントロール不良例では抗 *IL-1 β* 抗体のカナキマブが有効である。

高 IgD 症候群 (hyper-IgD syndrome ; HIDS)

オランダ型の遺伝性周期熱症候群と呼ばれた疾患である。血清 IgD 高値が特徴的として HIDS と命名されたが、必発ではない。*HMG-CoA* からのコレステロール合成経路の中間で働くメバロン酸キナーゼをコードする *MVK* 遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。活性を完全欠損すると先天性代謝異常症であるメバロン酸尿症となることから、合わせてメバロン酸キナーゼ欠損症 (mevalonate kinase deficiency ; MKD) とも呼ばれる。乳児期早期に発症する反復性発熱と有痛性リンパ節腫脹、腹部症状、関節炎を呈し、紅斑や紫斑を伴うこともある。なおメバロン酸尿症は、これらに加えて先天奇形や精神発達障害を伴う重症型である。発作時尿中メバロン酸高値とメバロン酸キナーゼ活性低下は診断基準にもあるが、測定可能な施設は限られる。

メバロン酸キナーゼ活性低下によりメバロン酸の蓄積とその後の中間代謝物が減少するが、特にゲラニルゲラニルピロリン酸が減少し、ピリンインフラマソームを制御する Rho GTPase のゲラ

ニルゲラニル化が低下することによって、*IL-1 β* による炎症を生じるとされる。軽症例には *HMG-CoA* 還元酵素阻害剤であるスタチンも用いられるが、ステロイド無効例にはやはりカナキマブが有効である。

TNF 受容体関連周期症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome ; TRAPS)

常染色体優性の遺伝性周期熱症候群と呼ばれた疾患である。I 型 TNF 受容体をコードする *TNFRSF1A* 遺伝子のヘテロ接合性変異が見出されたことから、自己炎症の概念が提唱される契機となった¹⁾。比較的長い弛張熱発作を繰り返し、胸痛、腹痛、関節痛、移動性の筋肉痛とそれに伴う紅斑、結膜炎を呈する。若年性特発性関節炎や成人スチル病との鑑別を要し、アミロイドーシスの合併にも注意が必要である。

当初、変異によって細胞膜上に発現する TNF 受容体の細胞外領域が切断されず負のフィードバックがかからなくなることが本疾患の原因と考えられ、抗 TNF α 製剤が治療に用いられたが、最近では、変異した TNF 受容体が細胞内に蓄積することに伴う活性酸素ストレスから MAP キナーゼを介した炎症を生じるとともに、インフラマソームを介した *IL-1 β* 産生も生じると考えられ、ステロイド減量が難しい症例ではカナキマブが有効である。

クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome ; CAPS)

クリオピリン (cryopyrin) をコードする *NLRP3* 遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体優性遺伝性疾患である。寒冷曝露後に蕁麻疹とともに悪寒、発熱、関節痛、筋肉痛を伴う発作を繰り返す軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群 (familial cold-induced autoinflammatory syndrome ; FCAS)、寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し、感音性難聴と腎アミロイドーシスをきたす中等型のマックル・ウェルズ (Muckle-Wells) 症候群、乳児期発症の蕁麻疹様皮疹、慢性髄膜炎、関節炎



図1 クリオピリン関連周期熱症候群
全身の蕁麻疹様紅斑(A, B)と膝の骨過形成(C)を認める。(文献⁵⁾より引用)

を3主徴とする重症型の慢性乳児神経皮膚関節(chronic infantile neurological cutaneous articular; CINCA)症候群からなる(図1)。通常の遺伝子検査で変異がみられなくても、精査により体細胞モザイク変異が検出されることがあり、特に遅発性の場合にはミエロイド系細胞優位であることが報告されている⁵⁾⁶⁾。

クリオピリン/NLRP3は、核酸や尿酸結晶などさまざまな危険・傷害刺激に反応する細胞内パターン認識受容体であり、刺激を受けて活性化するとASCとプロカスペーゼ1と会合してインフラマソームと呼ばれる複合体を形成し、すでに細胞内に蓄えられていたプロIL-1 β からIL-1 β を切り出して細胞外に放出するとともに、ピロトーシス(pyroptosis)という細胞死を誘導する。CAPSでは、NLRP3変異によってインフラマソームが異常に活性化し、カスペーゼ1の作用でIL-1 β が過剰に産生されることが主な病因である。カナキマブやIL-1受容体アンタゴニスト製剤のアナキンラ(本邦未承認)が著効する。

ブラウ(Blau)症候群

NOD2(NLRC2)遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による常染色体優性遺伝性疾患である。乳幼児期に発症し、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫による特徴的な皮膚炎、関節炎、ブドウ膜炎を3主徴とする(図2)。従来、若年発症サルコイ

ドーシス(early-onset sarcoidosis; EOS)と呼ばれていた疾患も含まれる。

NOD2は、抗原提示細胞内において、細菌細胞壁ペプチドグリカンの共通成分であるMDP(muramyl dipeptide)を認識し、RICKというキナーゼを介してNF- κ Bの活性化を誘導するパターン認識受容体である。病的変異は*in vitro*アッセイで恒常的なNF- κ B活性化を誘導し、NLRP3変異によるインフラマソーム異常活性化と相同性を示すが、クローン病との関連が報告されている機能喪失型変異との違いなど、変異から肉芽腫形成に至る詳細なメカニズムはいまだ不明である。不可逆な関節変形や視力低下を予防するため、抗TNF α 抗体製剤が有用である⁷⁾。

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・ アクネ(pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne: PAPA)症候群

PSTPIP1遺伝子のヘテロ接合性機能獲得型変異による、稀な常染色体優性遺伝性疾患である。幼児期に反復性化膿性無菌性関節炎で発症し、思春期になって壊疽性膿皮症、囊腫性痤瘡を順に発症する。特定の変異(E250K, E257K)によって生じる成長障害や汎血球減少などを伴う重症の病態は、高亜鉛・高カルプロテクチン血症(hyperzincemia with hypercalprotectinemia; Hz/Hc)あるいはPSTPIP1関連骨髄関連炎症

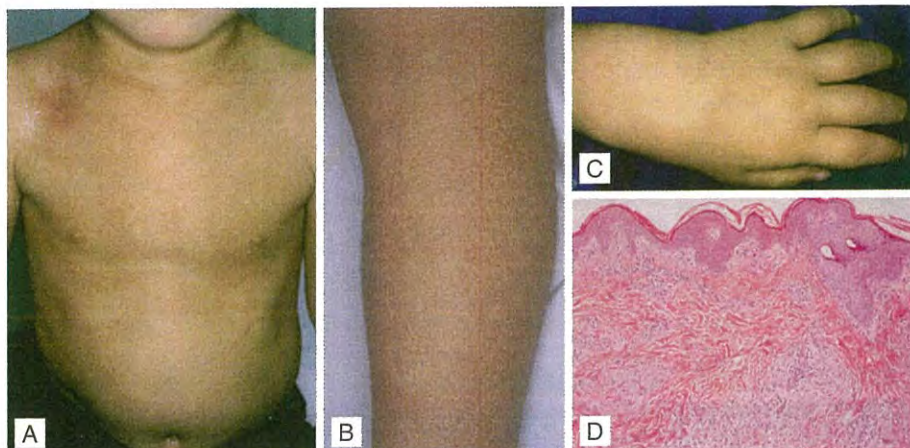


図2 プラウ症候群

全身の苔癬様丘疹(A, B)と手関節の腫脹(C)を認め、皮膚生検にて類上皮細胞肉芽腫(D)を伴う。(文献²⁾より引用)



図3 PASH症候群

間擦部の化膿性汗腺炎(A)と下腿の壊疽性膿皮症(B, C)を認める。(文献⁸⁾より引用)

(PSTPIP1-associated myeloid-related inflammatory ; PAMI)症候群と呼ばれる。そのほか、関節症状がなく皮膚症状のみで化膿性汗腺炎を伴う pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PASH) 症候群(図3)⁸⁾, PASHに化膿性関節炎を伴う PAPASH 症候群, PASHに乾癬性関節炎を伴う PsAPASH 症候群, PASHに脊椎関節炎を伴う PASS 症候群, さらに化膿性汗腺炎の代わりに潰瘍性大腸炎を伴う PAC 症候群など, 多彩な PAPA 関連疾患が報告され, PSTPIP1 のほかにも, 家族性化膿性汗腺炎の原因である γ セクレターゼ遺伝子複合体を形成する NCSTN

や, MEFV, NOD2 などに変異や多型が同定されている。

PSTPIP1 は, ピリンインフラマソームの制御因子として働くとともに, 細胞骨格のアクチンとも会合し, 両者のバランスによって炎症を制御している。変異によってピリン制御機能が弱まると同時にアクチン機能が亢進することにより, 特徴的な好中球性炎症を起こすと考えられる。

中條・西村症候群

免疫プロテアソームを構成する誘導型の $\beta 5i$ サブユニットをコードする PSMB8 遺伝子のホモ接

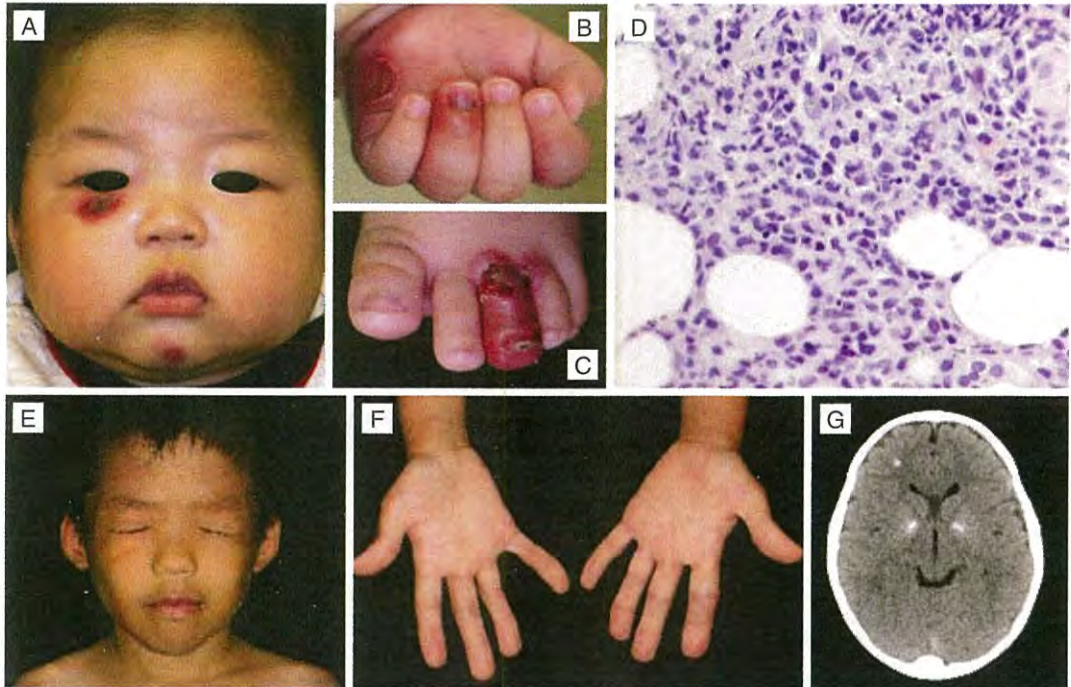


図4 中條・西村症候群

顔面と手の凍瘡様皮疹(A~C)で発症し、徐々に顔面の痩せ(E)と長く節くれだった指(F)が目立つようになる。皮膚生検で異型な好中球・組織球の浸潤(D)とCTで大脳基底核石灰化(G)を認める。(文献⁹⁾より引用)

合性変異による、常染色体劣性遺伝性疾患である。幼小児期に特に冬季の手足や顔面の凍瘡様皮疹によって発症し、四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や筋炎、弛張熱を不定期に繰り返すとともに、徐々に上半身を中心とした脂肪筋肉萎縮が進行し、特徴的な痩せた顔貌・関節拘縮をきたす(図4)。大脳基底核石灰化も特徴的である。1939年に世界ではじめて本邦から報告された疾患であるが、血族婚が多く限られた地域にのみみられる。長く本邦固有と考えられたが、近年になって広く世界各国から、*PSMB8*以外のサブユニット(*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*)やプロテアーゼ複合体の形成にかかわるシャペロン(*PSMG2*, *POMP*)遺伝子の変異も報告されるようになり、プロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndrome; PRAAS)と総称される⁹⁾¹⁰⁾。

PSMB8 遺伝子の変異によって、 $\beta 5i$ のキモトリプシン活性が著しく低下するだけでなく、隣接するサブユニットとの接合面の変化のために複合体の形成不全が起こり、免疫プロテアソームのす

べての酵素活性が大きく低下する結果、分解されるべきユビキチン化・酸化タンパク質がマクロファージなど各種細胞内に蓄積することにより、I型IFN応答異常を特徴とする炎症と萎縮をきたす。それに対し、IFN受容体シグナルを抑えるJAK阻害薬の有効性が示されている。

さらに最近筆者らは、誘導型の $\beta 1i$ サブユニットをコードする*PSMB9*遺伝子の新規ヘテロ接合性変異によって、免疫プロテアソームの酵素活性低下は部分的でユビキチン化タンパク質の蓄積も目立たないにもかかわらず、凍瘡様皮疹、大脳基底核石灰化のほかにも重症肺高血圧と獲得免疫不全を呈する本邦2症例を見出し、免疫不全を伴うPRAAS(PRAAS with immunodeficiency; PRAAS-ID)として報告した¹¹⁾。

エカルディ・グティエール (Aicardi-Goutieres) 症候群

TREX1, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*の7つの遺伝子(*AGS1-7*)のいずれかの変異による遺

伝性早発性脳症であり、神経症状、脳内石灰化、髄液異常を特徴とする。胎内感染が疑われる偽性TORCH (Toxoplasma, others, Rubella, CMV, HSV) 症候群の1つであり、発熱、肝脾腫や凍瘡様皮疹などの神経外症状も伴う。TREX1は3'-5'DNAエキソヌクレアーゼ、RNASEH2はRNA : DNAハイブリッドRNAヌクレアーゼ、SAMHD1は3'エキソヌクレアーゼとdNTPトリホスフォヒドロラーゼ、ADARはRNAアデノシンデアミナーゼ活性を持ち、いずれも核酸の代謝にかかわることから、その機能喪失型変異により細胞内にDNAやRNAが蓄積してその応答シグナルが亢進することが病因と考えられる。一方、IFIH1はdsRNAの細胞内受容体であるMDA5をコードすることから、その機能獲得型変異によりdsRNA応答シグナルが亢進することが病因と考えられる。いずれも核酸応答シグナルの異常によってI型IFN産生が亢進する、自己炎症性I型IFN異常症の代表である。

最近、U7 snRNP複合体を構成するLSM11とU7 snRNAをコードするRNU7-1遺伝子がAGS8-9として報告された。これらの変異はcGMP-AMP合成酵素(cyclic GMP-AMP synthase ; cGAS)を活性化しstimulator of IFN-inducing genes(STING)を介してI型IFN産生を誘導する¹²⁾。さらに、STINGの機能獲得型変異により、乳児期から重篤な間質性肺炎や大血管炎を呈する、乳児発症STING関連血管炎(STING-associated vasculopathy with onset in infancy ; SAVI)をきたす。一方、常染色体優性遺伝性の家族性凍瘡様ループス(familial chilblain lupus ; FCL)は神経症状を欠き、凍瘡様皮疹を呈する皮膚エリテマトーデスの一型ともされるが、TREX1, SAMHD1, STING遺伝子のいずれかの変異によって生じる。脳動脈瘤を伴う症例もあり、注意が必要である¹³⁾。

Adenosine deaminase 2 (ADA2) 欠損症

ADA2遺伝子のホモ接合性機能喪失型変異による常染色体劣性遺伝性疾患であり、若年発症結節性多発動脈炎と呼ばれていたものである。ラクナ梗塞を特徴とする中小動脈炎による脳血管障害と、網状皮斑を特徴とする皮膚症状を主

症状とする。発熱などの炎症症状を伴うことが多く、皮下結節、指趾の紫斑や壊疽、レイノー症状、口内炎なども認める。血漿中ADA2活性の明らかな低下を認める。

ADA2は増殖因子としてマクロファージの分化に作用することから、ADA2欠損によるマクロファージ分化異常が原因と考えられている。重篤な免疫不全症を呈し、酵素補充療法が必要なADA欠損症と異なり、ADA2補充療法は実用化されていない。

NLR4 異常症

NLR4遺伝子のヘテロ接合性変異によって発症する、若年発症の周期熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹¹⁴⁾や、乳児期発症の反復性腸炎・マクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome ; MAS)を総称し、NLR4異常症と称する。特に前者は、CAPSにおけるFCASと対比し、FCAS4とも呼ばれる。ちなみに、FCAS2はNLRP12、FCAS3はPLCG2遺伝子の変異が原因である。

NLR4は、NLRP3やNOD2と同様、細胞内パターン認識受容体であるNOD様受容体(NOD-like receptor ; NLR)に属し、細菌の鞭毛成分を認識する。NLR4はNOD2(NLR2)と同様にエフェクタードメインとしてCARDを持つが、ピリンドメインを持つNLRP3と同様、活性化するとASCとプロカスペーゼ1と会合してインフラマソームを形成する。変異によるNLR4インフラマソームの異常活性化によって、IL-1 β とともにIL-18の過剰産生が起こるためにMASを発症すると考えられ、IL-18を抑える新しい薬剤の開発が進められている。

A20 ハプロ不全症

(Haploinsufficiency for A20 ; HA20)

TNFAIP3遺伝子のヘテロ接合性変異によって、そのコードするA20が機能不全をきたし発症する常染色体優性遺伝性疾患である。新生児期から若年期に発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎などのベーチェット病様症状を発症するとともに、橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝

炎などの自己免疫疾患の併発もみられる¹⁵⁾。

A20はE3ユビキチンリガーゼ活性を持つ脱ユビキチン化酵素であるが、総体としてTNF α シグナルを抑制的に制御することから、変異に伴うハプロ不全性機能低下によって、各種炎症性サイトカインの産生が亢進すると考えられている。

おわりに

難病指定を受けている遺伝性自己炎症性疾患を中心に、関連疾患について概説した。それら難病の原因となる遺伝子変異については、かずさ遺伝子検査室での単独遺伝子あるいは鑑別診断を目的としたパネルでの複数遺伝子の検査が保険適応となっている。ただ、遺伝子検査にあたっては遺伝カウンセリング体制の整備や倫理委員会での承認が必要である。日本免疫不全・自己炎症学会のホームページ(<https://www.jsiad.org/>)には、実際の症例について、遺伝子検査の要否やその選択、紹介先などについて相談できるコーナーもあり、診療・検査体制の最新情報について適宜確認されたい。

文 献

- 1) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999 ; 97 : 133.
- 2) Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory disorders with a dermatological perspective. *J Dermatol* 2007 ; 34 : 601.
- 3) Kanazawa N. Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 475.
- 4) Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2628.
- 5) Saito MK, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of *CIAS1* in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 3579.
- 6) Nishikomori R, Izawa K, Kambe N, et al. Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome : mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol* 2019 ; 31 : 649.
- 7) Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, et al. Potential benefits of TNF targeting therapy in Blau syndrome, a NOD2-associated systemic autoinflammatory granulomatosis. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 895765.
- 8) Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, et al. Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome. *J Dermatol* 2018 ; 45 : e213.
- 9) Kunimoto K, Kimura A, Uede K, et al. A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit : an overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations. *Dermatology* 2013 ; 227 : 26.
- 10) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 795.
- 11) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 6819.
- 12) Uggenti C, Lepelley A, Depp M, et al. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing. *Nat Genet* 2020 ; 52 : 1364.
- 13) Nohara T, Yanagi T, Yabe I, et al. Familial chilblain lupus with *TREX1* mutation and cerebrovascular disease. *Lancet Rheumatol* 2020 ; 2 : e724.
- 14) Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in *NLR4* causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 2385.
- 15) Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H. A20 haploinsufficiency in east Asia. *Front Immunol* 2021 ; 12 : 780689.

マブ) 1回300mg 4週に1回(点滴静注)

【重度】

BILAG カテゴリーA \geq 1またはSLEDAI $>$ 12で広範な皮膚所見、漿膜炎、精神症状、腎症、血小板減少($<$ 2.5万/ μ L)等を伴う場合を重度とする。ヒドロキシクロロキン、大量副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法を速やかに開始する。免疫抑制薬として、シクロホスファミドパルス療法やミコフェノール酸モフェチル(ループス腎炎に適応)が推奨される。

▶ **一 手 目**: プラケニル[®] 200mg錠(ヒドロキシクロロキン硫酸塩) 1回1~2錠1日1回(朝食後、体重に応じて)

▶ **二 手 目**: (一 手 目 に 追 加) プレドニソ[®] 5mg錠(プレドニゾロン) 1回0.8~1.0mg/kg 1日1回(朝食後)

▶ **三 手 目**: (一 手 目 ・ 二 手 目 に 追 加) エンドキサン[®] 注(シクロホスファミド水和物) 0.5~1.0g/m² 月1回(静注) 計6回

▶ **四 手 目**: (三 手 目 の 代 わ り に) セルセプト[®] 250mgカプセル(ミコフェノール酸モフェチル) 1回3~6カプセル1日2回(朝・夕食後)(ループス腎炎に適応)

▶ **五 手 目**: (三 手 目 の 代 わ り に) ベンリスタ[®] 注(ベリムバム) 1回200mg 週1回(皮下注)

▶ **六 手 目**: (三 手 目 の 代 わ り に) サフネロー[®] 注(アニフロルマブ) 1回300mg 4週に1回(点滴静注)

【維持療法】

初期治療に反応性を認めた際は症候や検査成績を参照し副腎皮質ステロイドを減量、最小限の用量で維持療法に移行する。維持療法を3年程度継続の後、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬または生物学的製剤、ヒドロキシクロロキンの順で中止する。

▶ 偶発症・合併症への対応

感染症は死因の第1位であり、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の使用時には、細菌性肺炎や敗血症、日和見感染症に対する十分な管理が必要である。骨粗鬆症や糖・脂質代謝異常など副腎皮質ステロイドの高頻度の副作用に対しては、適切な管理や指導を行う。ヒドロキシクロロキンの使用においては、眼科検査の定期的な実施が必須である。

▶ 非典型例への対応

臨床症候の変化を確実に把握し、主要臓器障害が認められれば、膠原病・リウマチ内科専門医に速やかに紹介する。高齢者では臓器合併症、有害事象の管理が重要で、各種のワクチン接種が推奨される。

▶ ケアおよび在宅でのポイント

臨床症候の変化を確実に把握し、服薬コンプライアンスを維持する。紫外線対策、感染予防などの自己管理を徹底する。臓器合併症、感染症などの副作用の予防、管理、出現時の鑑別を十分に行う。専門医への受診を勧め、家族の理解と協力を促す。

【文献】

- 1) Hahn BH, et al: Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. Loscalzo J, et al, ed. MCGRAW-HILL EDUCATION, 2020, p2736-49.
- 2) van Vollenhoven RF, et al: Ann Rheum Dis. 2014; 73(6): 958-67.

田中良哉(産業医科大学医学部第1内科学講座教授)

結節性紅斑

疾患 皮下脂肪織の炎症により、発赤・熱感・疼痛を伴う多発性
メモ 性の皮下硬結を生じたもので、症候名であると同時に独立疾患名でもある。病理組織学的には、脂肪小葉間隔壁優位の炎症細胞浸潤を認める。血管炎や脂肪変性は伴わないが、慢性病変では線維化や肉芽腫性変化も認める。成人女性の下肢に好発し、発熱や関節痛を伴い急激に発症する。潰瘍は形成せず数週間で自然軽快するが、再燃を繰り返すこともある。溶連菌をはじめサルモネラやクラミジアなどの細菌、結核菌やらい菌などの抗酸菌、真菌、ウイルスなどの感染症に罹患後、あるいはサルファ薬をはじめとする抗菌薬やスルホニル尿素、経口避妊薬、ヨード造影剤、BRAF阻害薬などの薬剤を摂取後に発症し、Ⅲ・Ⅳ型アレルギー性の機序が想定されている。また、サルコイドーシスやベーチェット病、クローン病などの基礎疾患に続発することがあるため、治療抵抗性の場合は眼、胸部、腹部などの病変も検索する。生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めれば「結節性紅斑様」皮膚サルコイドーシス、異型リンパ球が脂肪細胞を取り囲むように浸潤していれば「皮下脂肪織炎様」T細胞リンパ腫である。そのほか、バザン硬結性紅斑やウェーバー・クリスチャン病、うつ滞性脂肪織炎、蜂窩織炎、スイート病、血栓性静脈炎、結節性多発動脈炎などを鑑別する。

▶ 診断のポイント

下肢に好発する脂肪織炎であるが、蜂窩織炎と異なり、アレルギー性炎症による。誘因を見きわめ、両側性・多発性であることで蜂窩織炎と鑑別する。治療抵抗性の場合は、全身性の基礎疾患がないか検索する。

▶ 私の治療方針・処方の方組み立て方

扁桃炎など上気道感染に続発した場合は抗菌薬を投与し、薬剤誘発性が疑われれば被疑薬を中止した上で、安静にして炎症が引くのを待つ。症状の程度に応じて対症療法的に、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) やステロイドの外用や内服を行う。保険適用外であるが、好中球機能を抑制するヨウ化カリウムやコルヒチンの内服も有効である。重症例や症状が遷延する例では、血液検査や皮膚生検などにより感染症や基礎疾患を除外し診断を確定した上で、ステロイドの内服を行う。

結核、ハンセン病やサルコイドーシス、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群、骨髄異形成症候群などの基礎疾患の存在が疑われれば、眼科や呼吸器内科、消化器内科、リウマチ膠原病内科や血液内科など専門科にて合併症の検索など必要な精査を行い、総合的に治療方針を決定する。

▶ 治療の実際

【扁桃炎に続発した場合】

ペニシリンあるいはセフェム系抗菌薬を投与し、後述の対症療法を併用する。

▶ **一 手 目**: ユナシン[®] 375mg錠(スルタミシリントシル酸塩水和物) 1回1錠1日3回(毎食後)

【健常成人】

安静、下肢挙上、冷却を基本とし、対症療法的にNSAIDsやステロイドの外用、さらにNSAIDsの内服を行う。保険適用外であるが、ヨウ化カリウムの内服も有効である。重症例や遷延例ではステロイドの内服を行う。

▶ **一手指目**: ロキソニン[®]100mgテープ(ロキソプロフェナトリウム水和物)1回1枚1日1回(貼付)、またはデルモベート[®]クリーム(クロベタゾールプロピオン酸エステル)1回適量1日2回(塗布)

▶ **二手指目**: (一手指目に追加)ロキソニン[®]60mg錠(ロキソプロフェナトリウム水和物)1回1錠(疼痛時頓用)または1回1錠1日3回(毎食後)

▶ **三手指目**: (二手指目に追加または処方変更)ヨウ化カリウム末(ヨウ化カリウム)1回300mg1日3回(毎食後)(保険適用外)ヨウ素過敏症と肺結核患者への投与は禁忌である。

▶ **四手指目**: (三手指目に追加または処方変更)プレドニン[®]5mg錠(プレドニゾロン)1回3錠1日1回(朝食後)症状の改善に伴い漸減、中止する。

【ハンセン病に続発した場合】

ハンセン病の治療中あるいは治療前後にらい反応(らい性結節性紅斑)として生じた場合は、上記三手指目に代えてサリドマイドが用いられる¹⁾。

▶ **三手指目**: サレド[®]100mgカプセル(サリドマイド)1回1カプセル1日1回(就寝前)

症状が緩和するまで1日300mgを上限に漸増する。その後、症状の改善に伴い漸減し、維持量とする。なお、妊婦への投与は禁忌であり、男女とも投与前後に避妊が必要である。

【ベーチェット病に続発した場合】

ベーチェット病に生じた場合は、コルヒチン内服が推奨度Bとされている²⁾。

▶ **三手指目**: コルヒチン0.5mg錠(コルヒチン)1回1錠1日2回(朝・夕食後)(保険適用外)

【文献】

1) 石井則久, 他: 日ハンセン病会誌. 2011; 80(3): 275-85.

2) 皮膚粘膜病変診療コンセンサス会議メンバー: 日皮会誌. 2018; 128(10): 2087-101.

金澤伸雄(兵庫医科大学皮膚科学講座主任教授)

強膜炎, 上強膜炎

疾患メモ 2009年に施行された眼炎症疾患の全国疫学調査では、強膜炎は全体の6.1%であり、疾患別ではサルコイドーシス、原田病、急性前部ぶどう膜炎について多い疾患である¹⁾。炎症部位から、①上強膜炎、②前部強膜炎、③後部強膜炎、に分類される。強膜炎は点眼治療のみで軽快する症例もあれば、壊死性強膜炎のような免疫抑制薬の全身投与が必要な難治例もあり、その重症度は様々である²⁾。

▶ 診断のポイント

上強膜炎では角膜輪部付近、またはびまん性に強膜表層の血管拡張・蛇行がみられるが、眼痛を伴うことは稀である。一方、前部強膜炎では強膜の表在性、および深在性の充血を認め、激しい眼痛を伴う。また、後部強膜炎では滲出性網膜剝離、網膜・脈絡膜皺襞による視力障害を生じることがあるため、散瞳下での眼底検査を行い、後眼部の炎症所見の有無を確認する。

非感染性の強膜炎では30~50%において関節リウマチなどの免疫関連疾患を合併することが報告されており、原因検索のための全身検査が必要となる。稀ではあるが、結核や梅毒の感染により強膜炎を発症することもあるため、初診時にツベルクリン皮内テスト、梅毒血清反応の結果を確認する。眼部帯状疱疹や眼外傷、網膜剝離術後のパッケル感染に伴い強膜炎を発症する場合もある。

▶ 私の治療方針・処方の組み立て方³⁾

上強膜炎、前部強膜炎ではステロイドによる点眼療法が基本となるが、免疫疾患の合併例では重症例が多く、ステロイド点眼の減量中に再燃をきたすことも少なくない。壊死性強膜炎などの難治例では眼合併症の頻度が高く、視力予後不良となることが多いため、発症早期からステロイド全身投与や免疫抑制薬の導入が必要となる場合もある。免疫抑制薬の使用に際しては、副作用発生のリスク、投与開始後のモニタリングの重要性について、患者に十分に説明を行い、各専門科と連携をとりながら治療を継続していく必要がある。

ステロイドや免疫抑制薬の全身投与に際しては、投与前のスクリーニング(高血圧や糖尿病の既往、結核・梅毒・ヘルペスウイルス・B型肝炎ウイルス感染の有無の確認、胸部X線など)が必要である。

▶ 治療の実際

【非感染性前部強膜炎】

ステロイド(0.1%ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム)点眼を開始し、改善がみられない場合はステロイド点眼の回数を増加する。炎症所見の改善がみられれば点眼回数を漸減するか、低濃度のものへと変更する。さらに炎症が軽快してくれば0.1%フルオロメトロンへと変更する。

▶ **一手指目**: リンデロン[®]0.1%点眼・点耳・点鼻液(ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム)1回1~2滴1日4~6回(点眼)、[前房内にも炎症がみられる場合: ミドリン[®]P 0.5%点眼液(トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩)1回1~2滴1日1~2回(点眼)併用]

前房内にも炎症がみられる場合は、虹彩後癒着形成予防のため散瞳薬を用いる。

▶ **二手指目**: (一手指目に追加) ネオメドロール[®]EE軟膏(メチルプレドニゾロン・フラジオマイシン硫酸塩)1回適量1日1~2回(塗布)

▶ **三手指目**: (一手指目・二手指目に追加) プレドニン[®]5mg錠(プレドニゾロン)0.5~1.0mg/kg/日分2(朝・昼食後)、その後漸減

3 PRAAS の基本病態と 新概念

かなざわ のぶ お
■ 金澤 伸雄
兵庫医科大学皮膚科

Abstract

ユビキチン-プロテアソーム系は、細胞内で不要・不良な蛋白質の選択的分解を担うが、誘導型の免疫プロテアソームは分解産物をMHCクラスI提示し、自然免疫と獲得免疫をつなぐ役割も持つ。プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) は、国内外から報告された各種プロテアソーム構成サブユニット遺伝子変異による症例を含み、ユビキチン化蛋白質の蓄積を伴う免疫プロテアソーム不全によってI型インターフェロン異常をきたす。さらに最近、本邦症例とノックインマウスの解析から、獲得免疫不全を伴うPRAAS (PRAAS-ID) という新たな概念も提唱された。

はじめに

自己炎症性疾患 (Autoinflammatory diseases) は、獲得免疫の異常による自己免疫疾患に対して自然免疫の異常による疾患という位置づけであるが、自己免疫におけるAutoがSelf (自己) を指すのに対し、自己炎症におけるAutoはAutonomous (自律) やAutomatic (自動) の意でもある。すなわち、狭義の自己炎症性疾患は、自然免疫や炎症の制御に関わる遺伝子の変異による稀な遺伝性疾患をさす。さらに、従来の自己炎症性疾患の多くが、細胞質内で微



金澤 伸雄
1994年 京都大学医学部卒業・同皮膚科
入局
1996年 京都大学大学院医学研究科
博士課程
2001年 京都大学大学院医学研究科
皮膚科学助手
2003年 ドイツ・エアランゲン大学
皮膚科ポスドク
2006年 和歌山県立医科大学皮膚科学
講師
2015年 同准教授
2020年より兵庫医科大学皮膚科
主任教授 (現職)

Key words: プロテアソーム, ユビキチン, 自己炎症,
免疫不全

生物パターン認識に関わるNOD様受容体の制御異常によるインフラマソーム異常症で抗IL-1薬が有効であるのに対し、核酸を認識するRIG-I様受容体などの制御異常によるI型インターフェロン (Interferon: IFN) 異常症が、自己免疫疾患との間に位置する第2の自己炎症性疾患として重要な地位を占める。

プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndrome: PRAAS) は、中條・西村症候群 (Nakajo-Nishimura Syndrome: NNS) という本邦で古くから知られた疾患をプロトタイプとし、脂肪萎縮をきたすI型IFN異常症として注目されている。本稿では、PRAASの基本病態を解説するとともに、新たに本邦から報告された、免疫不全を伴うPRAAS (PRAAS with Immunodeficiency: PRAAS-ID) について紹介する。

1. プロテアソーム

細胞がその機能を遂行するためには、適時必要な蛋白質を合成し、不要な蛋白質や合成時の不良品を分解処理する必要がある。ユビキチン-プロテアソーム系 (Ubiquitin-Proteasome System: UPS) は、そのような不要や不良な蛋白質をポリユビキチンでラベルし、プロテアソームでペプチドに分解するシステムであり、細胞内の選択的非リソソーム蛋白質分解を担う¹⁾。

プロテアソームは多くのサブユニットからなる巨大な

The essential pathogenesis and a new concept of PRAAS
Nobuo Kanazawa, Department of Dermatology, Hyogo Medical University

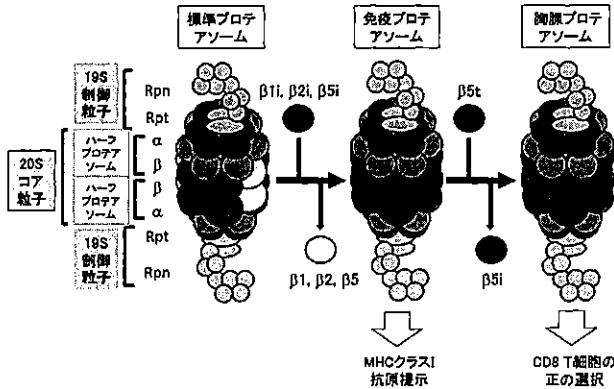


図1 26S プロテアソームの構造、免疫プロテアソームと胸腺プロテアソーム

分子複合体である。その基本構造は、7個の α サブユニットと7個の β サブユニットがそれぞれリングを形成して上下に組み合わさったもので、ハーフプロテアソーム (Half Proteasome: HP) と呼ばれる。HP 2個が上下に組み合わさって α - β - α と並んだものが20Sコア粒子 (Core Particle: CP) である。さらに、6個のATPase (Rpt サブユニット) と13個のnon-ATPase (Rpn サブユニット) からなる19S制御粒子 (Regulatory Particle: RP) が20S CPの上下に組み合わさることによって、完全な26Sプロテアソームが形成される (図1)。E1, E2, E3 ユビキチンリガーゼを介してポリユビキチン化された蛋白質は、19S RPによるユビキチン鎖の認識、捕捉、脱ユビキチン化、立体構造の解きほぐしを経て構型的20S CPに送り込まれ、その内腔において、プロテアーゼ活性をもつ $\beta 1$ (カスパーゼ活性)、 $\beta 2$ (トリプシン活性)、 $\beta 5$ (キモトリプシン活性) によって2~8アミノ酸のペプチド断片に分解される。プロテアソームと同じく細胞内蛋白質の分解を行うオートファジーリソソーム経路が蛋白質を分解して他の新しい蛋白質を合成するための材料を供給することを目的とするのに対し、UPSは目的蛋白質を特異的に分解し、細胞内から除去することを主な目的とする。

全ての細胞に発現する標準プロテアソームに対

し、プロテアーゼ活性を持つ $\beta 1$ ・ $\beta 2$ ・ $\beta 5$ サブユニットが、より活性の高い誘導型の $\beta 1i$ ・ $\beta 2i$ ・ $\beta 5i$ サブユニットに置き換わったものを免疫プロテアソーム (Immunoproteasome: IP) と呼ぶ (図1)。IPは免疫担当細胞で恒常的に発現し、また炎症時にはIFN γ やTNF α などの刺激によってその他の体細胞にも誘導され、高い酵素活性により効率的に蛋白質を分解するとともに、分解産物であるペプチド抗原をMHCクラスI上に提示し、CD8 T細胞を活性化して獲得免疫を起動する役割を持つ。さらに、胸腺皮質上皮細胞には特異的に $\beta 5t$ サブユニットが発現しており、IPの $\beta 5i$ が $\beta 5t$ に置き換わった胸腺プロテアソーム (Thymoproteasome: TP) は、自己抗原ペプチドの産生とそのクラスI提示によりCD8 T細胞の正の選択に関わる。進化的にも、プロテアソームは細菌や酵母を含むすべての真核生物に存在するが、IPとTPは獲得免疫が成立する脊椎動物にのみ見られる。

多くのサブユニットが集合するプロテアソームの形成には、Proteasome Assembling Chaperone (PAC) とProteasome Maturation Protein (POMP) と呼ばれる専用のシャペロンが用いられる¹⁾。 α リングの形成にはまずPAC3とPAC4のヘテロ二量体が $\alpha 5$ と結合し、次いで $\alpha 4$ を引き寄せ複合体を形成し、さらに残りの α サブユニットが順次結合する。PAC1とPAC2のヘテロ二量体は、 α リングの19S RP結合面に蓋をするように結合して α リングを安定化させる。次に $\beta 2$ ・ $\beta 3$ が取り込まれ、PAC3-PAC4は立体障害作用により離れる。さらにPOMPと $\beta 4$ ・ $\beta 5$ ・ $\beta 6$ ・ $\beta 1$ が順次結合し、比較的安定な中間体を形成する。この段階では、プロテアーゼ活性を持つ $\beta 1$ ・ $\beta 2$ ・ $\beta 5$ は、プロペプチドが残った未成熟な前駆体のままである。ここに $\beta 7$ が結合しHPとなると、POMPと β サブユニットのプロペプチドの働きで速やかに二量体化し、20S CP構造をとる。するとプロペプチドが切断されてCPが活性化し、POMPとPAC1-PAC2はその最初の基

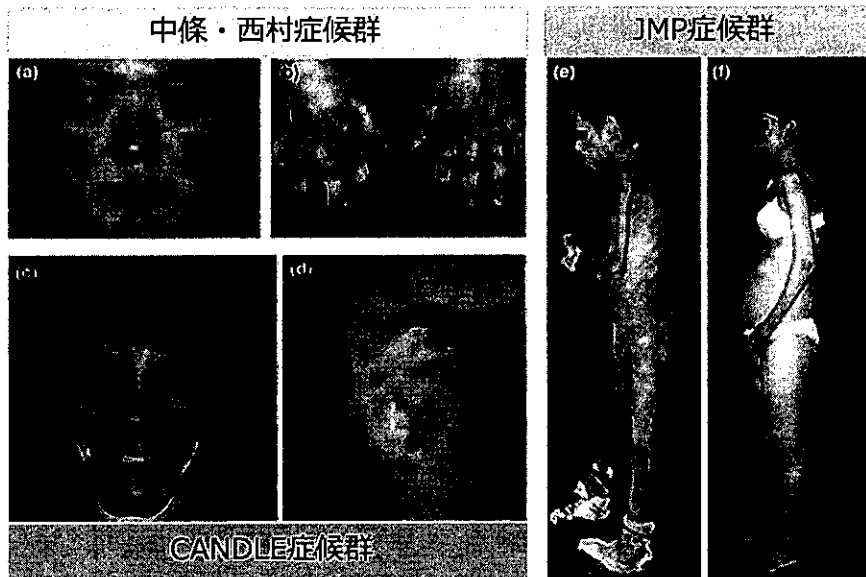


図2 PRAAS各疾患の代表的な症例の臨床像(文献4より引用改変)
(a, b) 中條・西村症候群, (c, d) CANDLE症候群, (e, f) JMP症候群

質として分解され、活性型 20S CP が完成する。

2. PRAAS の基本病態

1939 年の中條, 1950 年の西村らの報告以来, 非常に稀ながら「凍瘡を合併する骨骨膜症」などの病名で和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から報告されてきた常染色体劣性遺伝性疾患があった。幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し, 結節性紅斑様皮疹や発熱を繰り返しながら, 次第に長く節くれ立った指, 顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する(図 2a,b)。2009 年に組織された研究班によって新しい遺伝性自己炎症性疾患として疾患概念が確立した²⁾のを受け, 中條・西村症候群として, 2014 年に小児慢性特定疾病, 2015 年に指定難病に登録された。当初は本邦特有とされたが, 2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が Joint contractures, Muscular atrophy, microcytic anemia and Panniculitis-induced

lipodystrophy (JMP) 症候群と Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature (CANDLE) 症候群という病名で欧米と中東から報告された(図 2c-f)。さらに3疾患とも, IP の誘導型 $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され, これを原因とする同一疾患として提唱されたのが PRAAS である³⁾。その後, その他の誘導型サブユニットをコードする *PSMB9* ($\beta 1i$), *PSMB10* ($\beta 2i$) だけでなく, 非誘導型サブユニットをコードする *PSMA3* ($\alpha 7$), *PSMB4* ($\beta 7$) の変異, 特にそれらの変異の組み合わせで発症する症例, さらにシャペロン分子をコードする *POMP*, *PSMG2* (*PAC2*) 遺伝子に変異がある症例も報告され, 変異型によって報告順に PRAAS1 から 5 に分類されている(表)⁴⁾。

本邦の NNS 患者には共通に, 強い創始者効果を伴う *PSMB8* 遺伝子の 602 番目のグアニンのチミンへの変異 (c.602G>T) により 201 番目のグリシンのバリンへの置換 (p.Gly201Val) が認められる²⁾。こ

表 PRAAS と PRAAS-ID の原因遺伝子

疾患名	遺伝子変異		接合様式
PRAAS1 (OMIM #256040)	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	ホモ接合・ 複合ヘテロ接合 2遺伝子 ダブルヘテロ接合
	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMA3</i> ($\alpha 7$)	
	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	
PRAAS2 (OMIM #618048)	<i>PDMP</i> (hUmp1)	-	ヘテロ接合
PRAAS3 (OMIM #617591)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	複合ヘテロ接合 2遺伝子 ダブルヘテロ接合
	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)	
PRAAS4 (OMIM #619183)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	複合ヘテロ接合
PRAASS (OMIM #619175)	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)	ホモ接合
PRAAS-ID	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)	-	ヘテロ接合

の置換によって $\beta 5i$ の成熟が妨げられ、キモトリプシン様活性が著しく低下するとともに、隣接する $\beta 4$ と $\beta 6$ サブユニットとの接合面の変化によって複合体の形成不全がおこり、成熟した IP の量が 20S, 26S とともに著明に減少しトリプシン様活性とカスパーゼ様活性も大きく低下する。その結果、炎症部のマクロファージにユビキチン化蛋白質が蓄積し、さらに筋肉細胞にユビキチンだけでなく p62 や TDP-43 陽性の凝集体を認め、成人発症の難病である封入体筋炎とよく似た病理像を示すこともある⁵⁾。NNS 患者由来 iPSC 細胞から分化させた単球株の解析により、細胞内にユビキチン化蛋白質だけでなく活性酸素が蓄積し、MAP キナーゼと JAK/STAT シグナルの活性化を介して IL-6 や IP-10 などのサイトカインやケモカインの産生が亢進することが明らかとなり、薬剤スクリーニングのターゲットとして期待されている⁶⁾。また、これらの結果は、NNS に認める *PSMB8* 変異を導入したマウスにおいてイミキモド誘発皮膚炎が重症化するメカニズムとも重なる⁷⁾。

プロテアソーム活性が低下すると、正しい立体構造を取れない蛋白質が小胞体に蓄積し、unfolded

protein response と呼ばれる小胞体ストレスが亢進し細胞死や炎症が誘導される。同時に I 型 IFN が過剰産生され IFN 誘導遺伝子群の発現亢進が起きることで I 型 IFN 異常症を生じる。I 型 IFN 異常症はエカルディ・グティエール症候群や乳児期発症 STING 関連血管炎などの核酸の代謝応答異常による自己炎症性疾患で見られ、特に前者においては髄液中の IFN α 高値に伴う大脳基底核石灰化と精神発達遅滞などの神経症状が特徴的である。NNS においても大脳基底核石灰化はほぼ必発であるが、通常精神発達遅滞は伴わない。また、NNS の症例では成長に伴って抗核抗体など各種自己抗体が出現するが、I 型 IFN 異常症は全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎などの全身性自己免疫疾患の病態としても重要であることから、NNS をはじめとする自己炎症性 I 型 IFN 異常症は、自己炎症と自己免疫をつなぐ病態として注目されている。

3. PRAAS-ID

NNS の診療と研究を進める中で、この疾患が疑

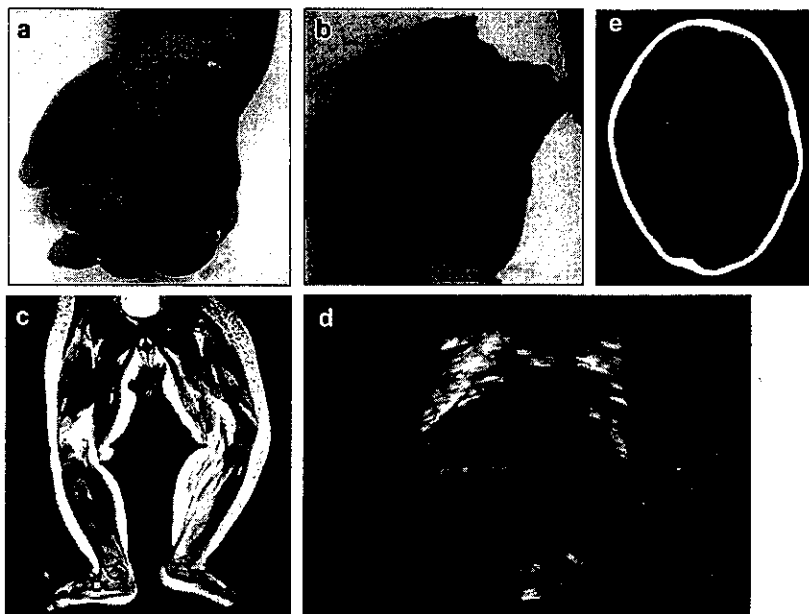


図3 PRAAS-ID 症例の特徴的な臨床像 (文献 8 より引用改変)

(a) 症例 1 の凍瘡様紅斑 (7 か月時), (b) 症例 2 の凍瘡様紅斑 (1 か月時), (c) 症例 1 の MRI での筋炎像, (d) 症例 1 の心臓エコーでの肺高血圧像, (e) 症例 1 の CT での大脳基底核石灰化像

われる症例についての相談が全国から筆者のもとに集まるようになった。その中に、乳児期発症の弛張熱、浸潤性紅斑、筋炎などの炎症所見とともに、重症肺高血圧を伴い、乳児期発症皮膚筋炎と診断されていた沖縄の症例があった (症例 1, 図 3)⁸⁾。脂肪萎縮はないが大脳基底核石灰化はあり、NNS ではないが似た病態と考え、症状のない両親と合わせて Trio でエクソーム解析を行ったところ、患児のみに、 $\beta 1i$ をコードする *PSMB9* 遺伝子の新規変異のヘテロ接合を見出した。467 番目のグアニンがアデニンに変異 (c.457G>A) することにより、2 つの HP の会合面に存在する 156 番目のグリシンがアスパラギン酸に置換 (p.Gly156Asp) し、HP の二量体化が阻害される。そのため $\beta 1i$ は成熟不全となるが、20S の発現量と活性が著しく低下するのに比べ 26S の発現量と活性は比較的保たれ、明らかなユビキチン化蛋白質の蓄積は見られなかった。

CRISPR-Cas9 法にてノックインマウスを作成したと

ころ、患児と同様に 26S の機能低下は軽度でユビキチン化蛋白質の蓄積も明らかでないにもかかわらず、顕著な T 細胞、B 細胞、樹状細胞、NK 細胞の減少を認め、NNS に認める *PSMB8* 変異を導入したマウスとは明らかに異なる表現型を示した。特に、ホモ変異マウスは胸腺を欠き 6-7 ヶ月齢までに死亡した。清潔な環境下では明らかな炎症所見は示さなかったが、脾臓の好中球や単球はむしろ増えており、自己炎症の存在を示唆するものであった。それを受けて患児のデータを見直したところ、B 細胞減少によりウイルス感染を繰り返しガンマグロブリンの補充が必要な状態であった。さらに、症例 1 と同じく弛張熱、浸潤性紅斑、筋炎、重症肺高血圧、大脳基底核石灰化を示すとともに CD8 T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞が低下し複合型免疫不全を示す岐阜の乳児例にもまったく同じ変異を認め、ポリオーマウイルスの持続感染とともに IFN 誘導遺伝子群の発現亢進も認められた (症例 2)。

NNS/PRAAS と比べ、一見プロテアソーム機能低下は軽度と思われるにも関わらず、臨床的にはより重症で肺高血圧や獲得免疫不全を伴う新しい自己炎症性疾患として、PRAAS-ID と名付け、報告した⁸⁾。なお、症例 1 は急性肝出血のため 11 歳で死亡したが、症例 2 は JAK 阻害薬が奏効し、7 ヶ月齢時に臍帯血移植を行い、寛解した⁹⁾。以上の知見から、プロテアソームには、まだ知られていない、ユビキチン非依存性にリンパ球の分化成熟に関わる重要な役割があることが示唆され、今後の検討が待たれる。

おわりに

筆者は皮膚科医であり、皮膚症状を伴う自己炎症性疾患の遺伝子解析からプロテアソームの世界に足を踏みこんだ。NNS は古くから本邦で存在が知られていたにもかかわらず、非常に稀で患者の発生も散発的で長く研究が進まなかったが、近年の遺伝性自己炎症性疾患の概念と遺伝子解析技術の進歩により世界的に一気に解析が進んだ。病態における I 型 IFN 異常症の果たす役割が明らかとなり、自己炎症と自己免疫の中間に位置する疾患と位置付けられ、JAK 阻害薬の応用も試みられている¹⁰⁾。一方、根本治療を目指し、またアルツハイマー病やパーキンソン病など蛋白質分解不全を病態とする疾患に広く応用を目指すためには、プロテアソーム機能異常そのものを正常化させる試みが必要と考えられる。プロテアソームの機能制御機構にはまだまだ不明な点が多いが、これら稀少遺伝性疾患の原因究明・治療介入によって、プロテアソーム生物学の全貌が明らかになることが期待される。

文 献

- 1) 佐伯康. プロテアソームの作動機序と細胞内動態. 生化学 2015;87:705-722.
- 2) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, *et al.* Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:14914-14919.
- 3) McDermott A, Jacks J, Kessler M, *et al.* Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol* 2015;54:121-129.
- 4) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, *et al.* Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2015;125:4196-4211.
- 5) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, *et al.* Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020;46:579-587.
- 6) Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, *et al.* Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress. *Stem Cell Reports* 2018;10:1835-1850.
- 7) Sasaki Y, Arimochi H, Otsuka K, *et al.* Blockade of the CXCR3/CXCL10 axis ameliorates inflammation caused by immunoproteasome dysfunction. *JCI Insight* 2022;7:e152681.
- 8) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, *et al.* Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun* 2021;12:6819.
- 9) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, *et al.* Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:639-644.
- 10) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, *et al.* JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018;128:3041-3052.

II. 知っておきたい自己炎症性疾患

プロテアソーム関連自己炎症性症候群

金澤伸雄

兵庫医科大学皮膚科学

SUMMARY

- ▶ 不要・不良なタンパク質はポリユビキチンでラベルされ、プロテアソームでペプチドに分解される。
- ▶ 免疫プロテアソームは抗原提示しやすいペプチドを産生し、自然免疫と獲得免疫をつなく。
- ▶ 中條・西村症候群をオリジナルとするプロテアソーム関連自己炎症性症候群では、各種サブユニットの変異による免疫プロテアソーム機能不全のためユビキチン化タンパク質が蓄積し、小胞体ストレスが亢進し、自己炎症と自己免疫の中間に位置する自己炎症性I型インターフェロン異常症となる。
- ▶ 最近、わが国から新たに免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群が報告された。

KEYWORDS

I型インターフェロン, 中條・西村症候群, プロテアソーム, プロテアソーム関連自己炎症性症候群, ユビキチン

はじめに

細胞がその機能を遂行するためには、適時必要なたんぱく質を合成し、不要・不良なたんぱく質を分解することをくり返す必要がある。ユビキチン-プロテアソームシステム (ubiquitin-proteasome system: UPS) は、不要・不良なたんぱく質をポリユビキチンでラベルし、プロテアソームでペプチドに分解するシステムであり、細胞内の選択的非リソソームたんぱく質分解を担う。プロテアソームと同じく細胞内たんぱく質分解を担うオートファジー-リソソーム経路 (autophagy-lysosome pathway) がたんぱく質を分解して他の新しいたんぱく質を合成するための材料を供給する (リサイクル) ことを目的とするのに対し、UPSは目的たんぱく質を特異的に分解し、細胞内から除去することをおもな目的とする。

これによって細胞内たんぱく質の品質や量の管

理が行われるが、プロテアソームはさらに細胞周期やDNA修復、RNA発現、ストレス応答、シグナル伝達、免疫反応など様々な生命活動にもかかわる。プロテアソーム阻害薬が抗腫瘍薬として臨床応用される一方、その機能不全によって特異な自己炎症性疾患を発症することが明らかとなり、プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome: PRAAS) とよばれる。I型インターフェロン (interferon: IFN) 異常亢進による自己炎症性疾患の代表として重要である。

プロテアソーム

プロテアソームは多くのサブユニットからなる巨大な分子複合体である¹⁾。その基本構造は、 $\alpha 1-7$ の α サブユニットと $\beta 1-7$ の β サブユニットがそれぞれリングを形成して上下に組み合わさったもので、half proteasome (HP) とよばれる。2個

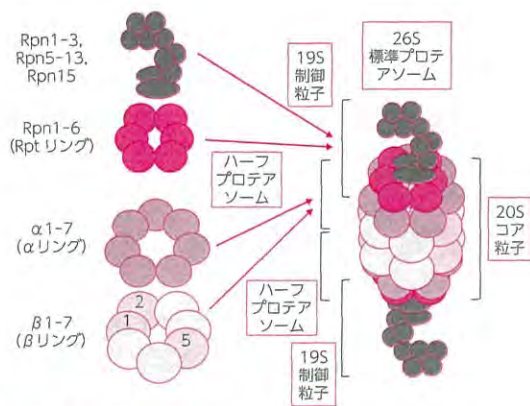


図1 プロテアソームの構造

のHPが上下に組み合わさって α - β - α と並んだものが20S core particle (CP)であり、その上下に19S regulatory particle (RP)が組み合わさることによって完全な26Sプロテアソームが形成される(図1)。E1, E2, E3ユビキチンリガーゼを介してポリユビキチン化されたタンパク質は、19S RPによって捕捉され、20S CPの内腔でプロテアーゼ活性をもつ β 1 (カスパーゼ活性)、 β 2 (トリプシン活性)、 β 5 (キモトリプシン活性)によって2-8アミノ酸のペプチド断片に分解される。プロテアソームの形成には、proteasome assembling chaperone (PAC) と proteasome maturation protein (POMP) とよばれる専用のシャペロンが用いられる。シャペロン付きのHPが二量体化し20S CP構造をとると、未成熟な β 1・ β 2・ β 5のプロペプチドが切断されてCPが活性化し、POMPとPAC1/2はその最初の基質として分解され、活性型20S CPが完成する。

すべての細胞に発現する標準プロテアソーム (standard proteasome: SP) に対し、 β 1・ β 2・ β 5が、誘導型のより活性の高い β 1i・ β 2i・ β 5iに置き換わったものを免疫プロテアソーム (immunoproteasome: IP) とよぶ(図2)。IPは免疫担当細胞で恒常的に発現し、また炎症時にはIFN- γ やTNF- α などの刺激によって各種体細胞にも誘導され、効率的にタンパク質を分解するとともに、

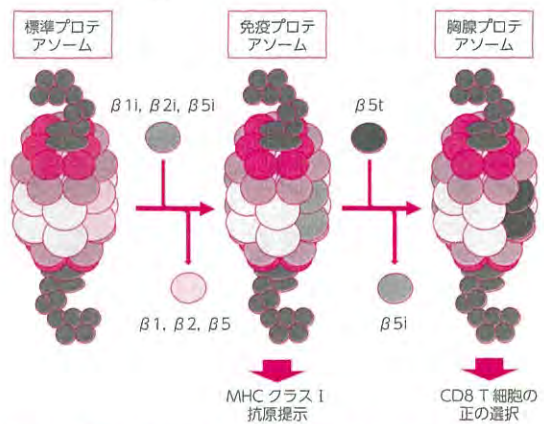


図2 免疫プロテアソームと胸腺プロテアソーム

ペプチド断片をMHCクラスI上に提示し、CD8 T細胞を活性化して獲得免疫を起動する役割をもつ。さらに、胸腺皮質上皮細胞は特異的にIPの β 5iが β 5tに置き換わった胸腺プロテアソーム (thymoproteasome: TP) をもち、自己抗原ペプチドの産生とそのクラスI提示により、CD8 T細胞の正の選択にかかわる(図2)。進化的にも、プロテアソームは細菌や酵母を含むすべての真核生物に存在するが、IPとTPは獲得免疫が成立する脊椎動物にのみみられ、自然免疫と獲得免疫をつなぐ役割を担う。

プロテアソーム関連自己炎症性 症候群/中條・西村症候群

1939年の中條、1950年の西村らの報告以来、非常にまれながらわが国では古くから知られた、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする常染色体潜性(劣性)遺伝性疾患である²⁾。幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や発熱をくり返ししながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する(図3)。和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、「凍瘡を合併する骨骨膜症」などの病名で30例ほどの報告があったが、新しい遺伝性自己炎症性疾患として疾患概念が確立した³⁾のを受け、中條・西村症候群 (Nakajo-



図3 プロテアソーム関連自己炎症性症候群の各疾患の代表的な症例の臨床像 (文献6) より引用改変)
A, B: 中條・西村症候群. C, D: CANDLE 症候群. E, F: JMP 症候群

Nishimura syndrome: NNS) として、小児慢性特定疾病と指定難病に登録された。長くわが国特有とされたが⁸、2010年に本疾患と臨床的に酷似する症例が⁹ joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP) 症候群と chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) 症候群という病名で海外から報告され、さらに3疾患とも $\beta 5i$ をコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが判明し、これを原因とする同一疾患として PRAAS との疾患名が提唱された (図3)^{4)~6)}。その後、その他の誘導型サブユニットをコードする *PSMB9* ($\beta 1i$)、*PSMB10* ($\beta 2i$)、非誘導型サブユニットをコードする *PSMA3* ($\alpha 7$)、*PSMB4* ($\beta 7$)、さらにシャペロンをコードする *POMP*、*PSMG2* (*PAC2*) 遺伝子に変異がある症例も報告され、変異型により報告順に PRAAS1 から5に分類されている (表1)⁷⁾⁸⁾。

わが国の NNS 患者は皆、強い創始者効果を伴う *PSMB8* 変異 (c.602G>T; p.Gly201Val) をもつ²⁾³⁾。

この変異によって $\beta 5i$ の成熟が妨げられ、そのキモトリプシン様活性が著しく低下するだけでなく、隣接する $\beta 4$ 、 $\beta 6$ との接合面の変化のために複合体の形成不全が起こり、成熟した IP の量が 20S、26S とともに著明に減少する。それによって $\beta 1i$ と $\beta 2i$ がもつトリプシン様活性とカスパーゼ様活性も、20S、26S とともに大きく低下し、組織に浸潤するマクロファージにユビキチン化タンパク質が蓄積する。筋炎部の筋肉細胞にユビキチンだけでなく p62 や TDP-43 が陽性の凝集体を認め、成人発症の難病である封入体筋炎とよく似た病理像を示すこともある⁹⁾。最近、わが国・世界で初となる c.602G>T と c.389delT (p.129Argfs*27) の複合ヘテロ接合による新規発症例が報告された¹⁰⁾。

NNS 患者由来 induced pluripotent stem cells (iPSC) から分化させた単球株の解析により、細胞内にユビキチン化タンパク質だけでなく活性酸素が蓄積し、mitogen-activated protein kinase (MAPK) と Janus kinase (JAK)/signal transduction and activator of transcription (STAT) シグナルの活

表1 プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) の分類

疾患名	遺伝子変異		接合様式
PRAAS1 (OMIM#256040)	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	ホモ接合性, 複合ヘテロ接合性
	<i>PSMB8</i> ($\beta 5i$)	<i>PSMA3</i> ($\alpha 7$) <i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合性
PRAAS3 (OMIM#617591)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	複合ヘテロ接合性
	<i>PSMB4</i> ($\beta 7$)	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合性
PRAAS4 (OMIM#619183)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	複合ヘテロ接合性
PRAAS5 (OMIM#619175)	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)	<i>PSMB10</i> ($\beta 2i$)	ホモ接合性
PRAAS2 (OMIM#618048)	<i>POMP</i> (hUmp1)	—	ヘテロ接合性
PRAAS-ID	<i>PSMB9</i> ($\beta 1i$)	—	ヘテロ接合性

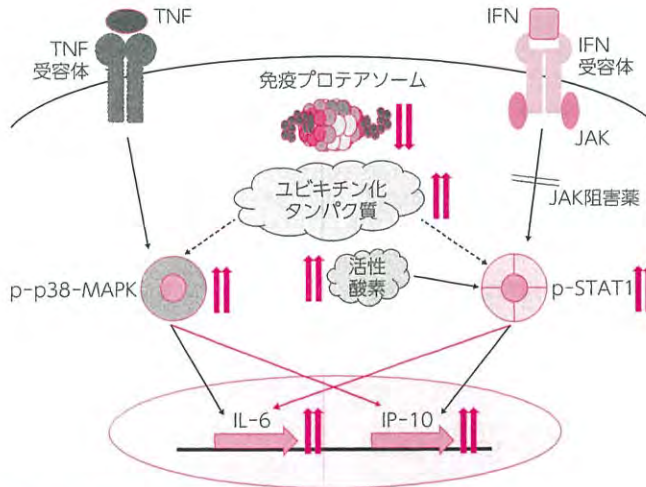


図4 中條・西村症候群における自己炎症メカニズム

性を介してIL-6やIP-10などのサイトカインやケモカインの産生が亢進する(図4)¹¹⁾。

プロテアソーム活性が低下すると、正しい立体構造を取れないタンパク質が小胞体に蓄積し、unfolded protein response とよばれる小胞体ストレスが亢進し細胞死や炎症が誘導される。同時にI型IFNが過剰産生されIFN刺激遺伝子の発現亢進が起きることでI型IFN異常症を生じる¹²⁾。核酸の代謝や認識にかかわる遺伝子の変異によって生じるAicardi-Goutières症候群やstimulator of inter-

feron genes (STING) 関連乳児期発症血管症(STING-associated vasculopathy with onset during infancy:SAVI) などとともに、自己炎症性I型IFN異常症と総称され、いずれもIFN受容体からのシグナルをターゲットとしたJAK阻害薬の有効性が報告されている¹³⁾。全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎などの自己免疫疾患におけるI型IFN異常症の重要性が明らかになるなか、自己炎症と自己免疫をつなぐ病態として注目されている。

免疫不全を伴うプロテアソーム 関連自己炎症性症候群

最近筆者らは、乳児期発症の弛張熱、浸潤性紅斑、筋炎などの炎症所見とともに、重症肺高血圧、さらにリンパ球や樹状細胞、NK細胞数低下などの複合型免疫不全を示す、血縁のない孤発性の2例に共通に、*PSMB9*変異 (c.467G>A;p.Gly156Asp) のヘテロ接合を見出し、免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS with immunodeficiency:PRAAS-ID) として報告した¹⁴⁾。このうち1例は、JAK阻害薬で炎症を抑えた後に臍帯血移植を行い治癒したと報告されており、注目に値する¹⁵⁾。この変異を遺伝子導入したマウスを作成し解析したところ、患者と同様に26Sプロテアソームの機能低下は軽度でユビキチン化タンパク質の蓄積も明らかでないにもかかわらず、顕著なT・B細胞の分化異常を呈した。このことから、IPには、まだ知られていない、ユビキチン非依存性にリンパ球の分化成熟にかかわる重要な役割があることが示唆される¹⁴⁾。

おわりに

NNSは古くからわが国で存在が知られていたにもかかわらず、非常にまれで患者の発症も散発的であったため、長く研究がすすまなかったが、近年の遺伝性自己炎症性疾患の概念と遺伝子解析技術の進歩により、世界的に一気に解析がすすんだ。地域性が強く、新規発症例もほとんどないのが現状であるが、創始者変異以外の変異が見出され、またPRAAS-IDのような亜型の新規発症もあり、世界的な広がりをもつ重要な疾患である。自己炎症と自己免疫の中間に位置する疾患と位置づけられ、病態におけるI型IFN異常症の果たす役割からJAK阻害薬の応用も試みられているが、やはり根本的また今後の応用拡大のためには、プロテアソーム機能異常そのものを正常化させる試みが必要と考えられる。これら稀少遺伝性疾患の

原因究明・治療介入によって、自然免疫と獲得免疫をつなぐ役割をもつプロテアソームの制御機構の全貌が明らかになることが期待される。

文 献

- 1) 田中啓二：プロテアソームの生物学-免疫型酵素の発見と分子免疫学への貢献-。アレルギー61:785, 2012
- 2) 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明・他：中條-西村症候群。日本臨床免疫学会会誌34:388, 2011
- 3) Arima K, Kinoshita A, Mishima H et al.: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 108:14914-14919, 2011
- 4) Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN et al.: PSMB8 encoding the β 5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet 87:866-872, 2010
- 5) Liu Y, Ramot Y, Torrelo A et al.: Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. Arthritis Rheum 64:895-907, 2012
- 6) McDermott A, Jacks J, Kessler M et al.: Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. Int J Dermatol 54:121-129, 2015
- 7) Brehm A, Liu Y, Sheikh A et al.: Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest 125: 4196-4211, 2015
- 8) Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK et al.: Heterozygous truncating variants in POMP escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dysregulatory syndrome. Am J Hum Genet 102:1126-1142, 2018
- 9) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N et al.: Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. Neuropathol Appl Neurobiol 46:579-587, 2020
- 10) Miyamoto T, Honda Y, Izawa K et al.: Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. Front Immunol 13:905960, 2022
- 11) Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A et al.: Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress.

- Stem Cell Reports 10:1835-1850, 2018
- 12) Ebstein F, Poli Harlowe MC, Studencka-Turski M et al.: Contribution of the unfolded protein response (UPR) to the pathogenesis of proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAAS). Front Immunol 10:2756, 2019
- 13) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S et al.: JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest 128:3041-3052, 2018
- 14) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N et al.: Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun 12:6819, 2021
- 15) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y et al.: Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. J Allergy Clin Immunol 148:639-644, 2021

診断と治療〔第111巻・第3号〕特集予告
〔日常診療における内分泌疾患〕

◆臨床所見や検査値異常からみた内分泌疾患

血圧異常と内分泌疾患	森本 聡, 他
多飲・多尿と内分泌疾患	萩原大輔, 他
ナトリウム代謝異常と内分泌疾患	藤沢治樹, 他
カリウム代謝異常と内分泌疾患	吉田 雄一
カルシウム代謝異常と内分泌疾患	竹田 秀昌
糖代謝異常と内分泌疾患	後藤 広昌

◆主な甲状腺・副甲状腺疾患とその診断・治療

甲状腺疾患	中島 康代
副甲状腺機能亢進症	間中 勝則
副甲状腺機能低下症	野津 雅和

◆副腎疾患・その他の内分泌異常とその診断・治療

原発性アルドステロン症	下澤 達雄
Cushing症候群	菅原 明
副腎皮質機能低下症	田邊 真紀人
性腺機能低下症(女性)	丸山 哲夫
性腺機能低下症(男性)	松下 一仁
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)	岩崎 泰正
インスリノーマ	池浦 司, 他
免疫チェックポイント阻害薬による内分泌異常	越智可奈子, 他



話題

自己炎症性凍瘡様ループス*

金澤 伸雄**

Key Words : Aicardi-Goutières syndrome (AGS), chilblain lupus, familial chilblain lupus (FCL), STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI), type I interferonopathy

はじめに

凍瘡様ループスは、寒冷によって誘発され、悪化すると自壊して潰瘍化したり、治癒後に特徴的な色素沈着や瘢痕を残す、凍瘡様の皮疹である。英文表記では chilblain lupus と lupus pernio があり、前者が皮膚エリテマトーデスの1病型であるのに対し、後者は皮膚サルコイドーシスのびまん浸潤型を指し、病理学的に鑑別される。前者の中で家族性に生じる症例が、家族性凍瘡様ループス (familial chilblain lupus ; FCL) と呼ばれていたが、原因遺伝子変異が同定されると、同様の症状を伴う遺伝性自己炎症性疾患であるエカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières syndrome ; AGS) や乳児発症 STING 関連血管炎 (STING-associated vasculopathy with onset in

infancy ; SAVI) と共通の変異であることが明らかとなった。これらの疾患はいずれも、細胞内で核酸の代謝や認識にかかわる遺伝子に変異を持ち、I型インターフェロン (interferon ; IFN) 応答の異常活性化によって発症する。

筆者は自己炎症性疾患を定型的な皮疹から分類し、これら凍瘡様ループスを呈する自己炎症性疾患を自己炎症性凍瘡様ループス (autoinflammatory chilblain lupus ; AiCL) としてまとめたり。本稿では、その背景となるI型IFN応答の基礎から解説する。

細胞内核酸受容体

DNAやRNAなどの核酸は、ウイルスをはじめとする各種微生物由来のPAMPs (pathogen-associated molecular patterns) であるとともに、ダ

表1 細胞内核酸受容体

ファミリー	受容体	局在	認識核酸
TLRs	TLR3 TLR7 TLR8 TLR9	エンドソーム	dsRNA ssRNA ssRNA 非メチル化 CpG-DNA
RLRs	RIG-I MDA-5	細胞質	5'3リン酸化短dsRNA 長dsRNA
OLRs	cGAS OAS	細胞質	dsDNA dsRNA
ALRs	AIM2 IFI16 (IFN γ -inducible protein 16)	細胞質	dsDNA dsDNA
その他	DAI	細胞質	dsDNA

* Autoinflammatory chilblain lupus.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室 [〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1] ; Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

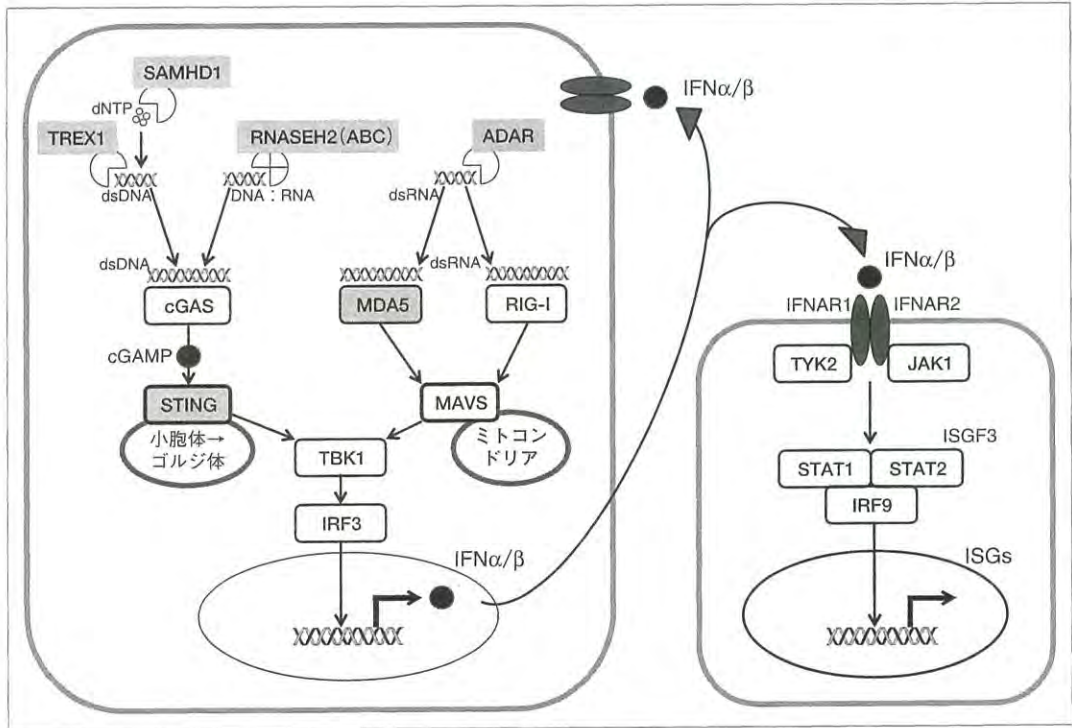


図1 I型IFN 応答シグナル経路と核酸代謝による調節機構
灰色に塗った遺伝子は本稿で解説した疾患責任遺伝子である。

メージを受けた細胞や組織由来の DAMPs (damage-associated molecular patterns) でもある。その細胞内受容体としては、エンドソームに存在する Toll 様受容体 (toll-like receptors ; TLRs) と、細胞質に存在する RIG-I 様受容体 (RIG-I-like receptors ; RLRs) が代表的なものであるが、OAS (oligoadenylate synthase) 様セカンドメッセンジャー受容体 (OAS-like receptors ; OLRs) や AIM2 (absent in melanoma 2) 様受容体 (AIM2-like receptors ; ALRs), DAI (DNA-dependent activator of IFN regulatory factors) なども細胞質内で核酸受容体として働く (表1)²⁾。

RLR には RIG-I (retinoic acid-inducible gene-1) と MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) があるが、それぞれ特異的な二本鎖 (ds) RNA を認識して活性化すると、ミトコンドリア外膜上に局在するアダプター分子である MAVS (mitochondrial antiviral signaling) を介して TBK1 (TRAF family member-associated NF- κ B activator-binding kinase 1) が活性化し、リン酸

化された IRF3 (IFN regulatory factor 3) が核内に移行し I 型 IFN の転写を誘導する (図1)²⁾³⁾。

OLR には cGAS (cGMP-AMP synthase) と OAS があり、それぞれ dsDNA と dsRNA を認識する。cGAS が dsDNA を認識して活性化すると、ATP と GTP から cGAMP (cGMP-AMP) を生成する。cGAMP がセカンドメッセンジャーとなって、小胞体膜上に局在するアダプター分子である STING (stimulator of interferon genes) を介してゴルジ体で TBK1 が活性化し、リン酸化された IRF3 が核内に移行し I 型 IFN の転写を誘導する (図1)。

I 型 IFN

IFN は、「ウイルス干渉 (interference) 因子」として見出されたことから名づけられたもので、抗ウイルス効果や抗腫瘍効果を持つ²⁾³⁾。I 型、II 型、III 型の3つに分類され、I 型には IFN α 13 種と IFN β , IFN δ , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ω , IFN ζ があるのに対し、II 型は IFN γ のみ、III 型は

IFN λ 4種類からなる。II型のIFN γ が主にTh1細胞から産生され、マクロファージの活性化などTh1応答に重要な役割を果たすのに対し、I型のIFN α/β はリンパ球のほかマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞、骨芽細胞などさまざまな細胞から産生され、強い抗ウイルス・抗腫瘍作用を持つ。

I型IFNの発現はIRFによって制御されるが、特にIRF3とIRF7がその誘導に重要である。分泌されたI型IFNはいずれも、細胞膜表面のIFN α 受容体に結合して機能を発揮するが、IFN α 受容体はIFNAR1とIFNAR2のヘテロ二量体からなり、それぞれの細胞内領域にアダプター分子であるTYK2(tyrosine kinase 2)とJAK1(Janus kinase 1)が結合する(図1)。I型IFNが受容体に結合すると、その両者が近接しお互いをリン酸化することによって活性化し、IFN α 受容体の細胞内領域にあるチロシン残基をリン酸化する。このIFN α 受容体複合体によって、細胞質内のSTAT1(signal transducer and activator of transcription 1)とSTAT2がリン酸化され、さらにIRF9と結合し、ISGF3(IFN-stimulated gene factor 3)と呼ばれる複合体を形成する。これが核に入って転写因子として働き、さまざまなIFN刺激遺伝子(IFN-stimulated genes ; ISGs)を誘導し、抗ウイルス・抗腫瘍作用を発揮する。その中には、IRFやSTATのほか、MDA5やcGASも含まれ、正のフィードバックを示す³⁾。

I型IFN異常症

全身性エリテマトーデス(SLE)の疾患感受性遺伝子がAGSやFCLと重なり、共通する病態としてISGs産生の異常亢進がみられることから⁴⁾、2011年にCrowはI型IFN応答経路の異常活性化あるいはその制御不全による、新しいカテゴリーの免疫異常症として「I型IFN異常症(type I interferonopathy)」という概念を提唱した⁵⁾。その後、SAVIなど新たな疾患や遺伝子が変わり、表2に示すように、中條・西村症候群などのプロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndromes ; PRAASs)やADA2欠損症(deficiency of adenosine deaminase 2 ; DADA2)も含む、大きなカテ

ゴリーを形成している²⁾⁶⁾。中條・西村症候群も、従来「凍瘡を合併する骨骨膜炎」と報告されたように凍瘡様皮疹を特徴とするが⁷⁾、自己炎症性脂肪萎縮症(autoinflammatory lipodystrophy ; AiL)にまとめられている¹⁾。ちなみに、COVID-toeとして知られる、SARS-CoV-2ウイルス感染による凍瘡様皮疹も、RNAウイルス感染によるI型IFN異常症として理解することができる。なお、本邦の未診断の炎症性疾患を集め、IFNスコアと臨床症状の関連を解析した結果、IFNスコア高値を示すI型IFN異常症患者に凍瘡が有意に多くみられたと報告されている⁸⁾。

エカルディ・グティエール症候群(AGS)

1. 概念・定義

AicardiとGoutièresによって、1984年に最初に報告された遺伝性早発性脳症であり、神経症状・脳内石灰化・髄液異常を特徴とする⁹⁾。胎内感染が疑われる偽性TORCH(Toxoplasma, others, rubella, CMV, HSV)症候群の一つであり、発熱、肝脾腫や凍瘡様皮疹などの神経外症状を伴うことがある。これまでに9種類の原因遺伝子が知られ、それぞれAGS1-9と呼ばれるが、核酸の代謝や認識の異常によってI型IFN産生が亢進することが疾患の本態と考えられ、自己炎症性I型IFN異常症の代表である¹⁰⁾¹¹⁾。

2. 疫学

世界で数百例が報告されているが、本邦では20例ほどとされる¹²⁾。ただ、診断されないまま早期に死亡する例や、逆に未診断の軽症例などもあると考えられている。

3. 臨床症状・検査所見

出生後数日以内に易刺激性や哺乳力低下などで発症する「早発型」は全体の約20%程度である。その約半数は肝脾腫、肝酵素上昇や血小板減少などを伴い、胎内感染様となる。一方、生後間もなくは正常発達を示すが、生後4か月頃に易刺激性、発熱、退行、定頭の遅れなどで発症する「遅発型」が全体の約70%を占め、1歳以降での発症は10%程度とされる。

経過中、ジストニア、進行性の小頭症、筋緊張低下、痙縮、四肢麻痺、発達障害などさまざまな神経障害を認め、重症のことが多いが、最近では軽

表2 主なI型IFN異常症

疾患	責任遺伝子 (HGNC シンボル & OMIM 登録名)		タンパク質機能	遺伝形式
エカルディ・グティ エール症候群 (AGS)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	常劣・優
	<i>RNASEH2B</i>	<i>RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT B</i>	RNA : DNA ハイブリッド RNA スクレアーゼ	常劣
	<i>RNASEH2C</i>	<i>RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT C</i>		
	<i>RNASEH2A</i>	<i>RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT A</i>		
	<i>SAMHD1</i>	<i>SAM DOMAIN- AND HD DOMAIN- CONTAINING PROTEIN 1</i>	3' エキソヌクレアーゼ・ dNTP トリホスホヒドロ ラーゼ	常劣
	<i>ADAR</i>	<i>ADENOSINE DEAMINASE, RNA- SPECIFIC</i>	RNA アデノシンデアミナーゼ	常劣・優
	<i>IFIH1</i>	<i>INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1</i>	MDA5	常優
	<i>LSM11</i>	<i>U7 SMALL NUCLEAR RNA-ASSOCIATED PROTEIN</i>	Sm 様タンパク質	常劣
<i>RNU7-1</i>	<i>RNA, U7 SMALL NUCLEAR, 1</i>	核内低分子 RNA	常劣	
脳白質萎縮を伴う網 膜血管症 (RVCL)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	常優
乳児発症 STING 関 連血管炎 (SAVI)	<i>STING1</i>	<i>STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1</i>	STING	常優
家族性凍瘡様ループ ス (FCL)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	常優
	<i>SAMHD1</i>	<i>SAM DOMAIN- AND HD DOMAIN- CONTAINING PROTEIN 1</i>	3' エキソヌクレアーゼ・ dNTP トリホスホヒドロ ラーゼ	常優
	<i>STING1</i>	<i>STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1</i>	STING	常優
全身性エリテマトー デス (SLE)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	多因子性
	<i>RNASEH2A- C</i>	<i>RIBONUCLEASE H2A-C</i>	RNA : DNA ハイブリッド RNA スクレアーゼ	多因子性
	<i>ACP5</i>	<i>ACID PHOSPHATASE, TYPE 5, TERTRATE-RESISTANT</i>	酸性ホスファターゼ	多因子性
	<i>DNASE 1</i>	<i>DEOXYRIBONUCLEASE 1</i>	DNA エンドヌクレアーゼ	多因子性 ・常優
	<i>DNASE1L3</i>	<i>DEOXYRIBONUCLEASE 1-LIKE 3</i>	DNA エンドヌクレアーゼ	常劣
	<i>C1QA-C</i>	<i>COMPLEMENT COMPONENT 1QA-C</i>	補体第1q成分	多因子性 ・常劣
	<i>C4</i>	<i>COMPLEMENT COMPONENT 4</i>	補体第4成分	多因子性 ・常劣
シングルトン・ マーテン症候群 (Singleton-Merten syndrome ; SMS)	<i>IFIH1</i>	<i>INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1</i>	MDA5	常優
	<i>RIGI</i>	<i>RETINOIC ACID-INDUCIBLE GENE-1</i>	RIG-I	常優
免疫制御異常を伴う 脊椎軟骨異形成症 (spondyloenchon- drodysplasia with immune dysregula- tion ; SPENCDI)	<i>ACP5</i>	<i>ACID PHOSPHATASE, TYPE 5, TERTRATE-RESISTANT</i>	酸性ホスファターゼ	常劣
ISG15欠損症	<i>ISG15</i>	<i>UBIQUITIN-LIKE MODIFIER ISG15</i>	ユビキチン様分子	常劣

USP18欠損症	<i>USP18</i>	<i>UBIQUITIN SPECIFIC PROTEASE 18</i>	脱ISG化酵素	常劣
中條・西村症候群/ プロテアソーム関連 自己炎症性症候群 (PRAASs)	<i>PSMB8</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 8</i>	プロテアーゼ b5i サブユニット	常劣
	<i>PSMA3</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT ALPHA-TYPE 3</i>	プロテアーゼ a7 サブユニット	常劣
	<i>PSMB4</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 4</i>	プロテアーゼ b7 サブユニット	常劣
	<i>PSMB9</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 9</i>	プロテアーゼ bli サブユニット	常劣
	<i>PSMB10</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 10</i>	プロテアーゼ b2i サブユニット	常劣
	<i>PSMG2</i>	<i>PROTEASOME ASSEMBLY CHAPERONE 2</i>	プロテアーゼ合成シャペロン	常劣
	<i>POMP</i>	<i>PROTEASOME MATURATION PROTEIN</i>	プロテアーゼ合成シャペロン	常優
ADA2欠損症 (DADA2)	<i>ADA2</i>	<i>ADENOSINE DEAMINASE 2</i>	アデノシンデアミナーゼ	常劣



図2 エカルディ・グティエール症候群/家族性凍瘡様ループスの父子例

a : 36歳男性(子). 顔面・手足の脂肪萎縮と指趾・耳介の凍瘡様皮疹・変形, 足底の胼胝が著明. 1歳半時に高熱と皮疹で発症し, ウェーバー・クリスチャン病との診断でプレドニン内服. 精神発達遅滞・大脳基底核石灰化あり. b : 73歳男性(父). 鼻尖・耳介・指趾に角化を伴う凍瘡様皮疹を認める. 54歳時に発症し円板状エリテマトーデスと診断. 認知症があるが大脳基底核石灰化は認めず. 父子ともに *TREX1* にヘテロ接合性変異を認めた.

(文献¹⁸⁾より引用改変)

症例の報告が増えている. また, 約半数にけいれんを認める. 一方, AGS全体の約3~4割にみられる凍瘡様皮疹(図2)をはじめ, 反復性発熱や肝脾腫, 緑内障, 肥大型心筋症, 炎症性腸疾患, 側弯, 末梢神経障害などの合併症もみられる. 凍瘡様皮疹は通常小児期早期に発症し, 四肢末端や耳介に好発し, 冬季に悪化する.

髄液検査における $IFN\alpha$ やネオプテリンの上昇が重要な所見であるが, 数年の経過で正常化する

ことが多いとされる. $IFN\alpha$ は血清でも上昇することが多いが, 髄液ほどではなく, その絶対値を測定するよりも, 細胞変性効果阻害活性をみる方法やISGsの発現をセットでみる方法が推奨されている.

各種自己抗体が検出されるが, 本疾患に特異的なものではなく, 抗核抗体のほかssDNA抗体やdsDNA抗体などが多くみられる. そのほか, 低補体血症や高グロブリン血症, 血小板減少や肝

表3 エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite, probableを対象とする.

A. 症状

- ① 神経症状(早発性脳症, 発達遅滞, 進行性の小頭症, けいれん)
- ② 神経外症状(不明熱, 肝脾腫, 凍瘡様皮疹)

B. 検査所見

- ① 髄液検査異常(ア～ウの1項目以上)
 - ア) 髄液細胞数増多(WBC \geq 5/mm³, 通常はリンパ球優位)
 - イ) 髄液中インターフェロン α 上昇(>6 IU/ml)
 - ウ) 髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる)
- ② 画像検査所見: 頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)

C. 遺伝学的検査

TREX1, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める.

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの①+B①およびB②+Cのいずれかを満たすもの

Probable: (1)Aの1項目+B②+Cのいずれかを満たすもの

(2)Aの①+B①およびB②を満たすもの

<参考所見>

鑑別診断: 他の自己炎症性疾患, 全身型若年性特発性関節炎, 慢性感染症, リウマチ・膠原病疾患, CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前/周産期感染症, 既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する.

酵素上昇, 甲状腺機能低下やインスリン依存性糖尿病なども報告されている.

脳の画像所見としては, 頭蓋内石灰化, 白質異常, 大脳萎縮の3点特徴的とされ, 生涯持続する. 頭蓋内石灰化はほぼ必発で, 両側基底核を中心に, 白質や脳室周囲にもみられる. 生後早期からみられることが多く, TORCH症候群との鑑別が必要となるが, 数年後に遅れて陽性になることもあり, 注意が必要である. 白質異常も4分の3以上の患者に認め, 主に脳室周囲や前頭葉・側頭葉などに, MRIのT2強調画像で高信号を呈する領域を認める. 大脳萎縮も9割以上の患者に認め, 発達障害と相関するとされる.

4. 診断

難病指定においては, 表3の診断基準に従い, 神経症状・髄液所見・画像所見・疾患関連遺伝子変異のすべてが揃い, TORCH症候群や他の自己炎症性疾患などが除外できたものを確定(definite), 神経症状と神経外症状のいずれか・画像所見・疾患関連遺伝子変異, あるいは神経症状・画像所見・髄液所見のみで, TORCH症候群や他の自己炎症性疾患などが除外できたものを疑い(probable)例とする.

5. 病因・病態

これまでに9種類の疾患関連遺伝子(*TREX1*,

RNASEH2B, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-1*)が同定され, それぞれAGS1-9の原因とされる(表1). AGS7以外は劣性遺伝性であるが, AGS1とAGS6の一部は優性遺伝性であることが知られる.

TREX1(3' REPAIR EXONUCLEASE 1)は3'-5' DNAエキソヌクレアーゼ, *RNASEH2*(*RIBONUCLEASE H2*)はRNA:DNAハイブリッドRNAヌクレアーゼ, *SAMHD1*(*SAM DOMAIN AND HD DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*)は3'エキソヌクレアーゼとdNTPトリホスフォヒドロラーゼ, *ADAR*(*ADENOSINE DEAMINASE, RNA-SPECIFIC*)はRNAアデノシンデアミナーゼ活性を持ち, いずれも核酸代謝にかかわる. それらの機能喪失型変異によって細胞内にDNAやRNAが蓄積することにより, cGMP-AMP合成酵素(cyclic GMP-AMP synthase; cGAS)を活性化し, STING(stimulator of IFN-inducing genes)を介してI型IFN産生が亢進する. 一方, *IFIH1*(*INTERFERON-INDUCED HELICASE CDOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*)はdsRNAの細胞内センサーであるMDA5をコードすることから, その機能獲得型変異によりdsRNA応答シグナル

が亢進する。すなわち、いずれも核酸応答シグナルの亢進により、転写因子のIRFを介してI型IFNの産生が亢進することが病因と考えられる(図1)。

一方、*RNU7-1*(*RNA, U7 SMALL NUCLEAR, 1*)は、*LSM11*(*U7 SMALL NUCLEAR RNA-ASSOCIATED PROTEIN*)などとU7 snRNP (small nuclear ribonucleoprotein)複合体を構成し、複製依存性ヒストンのプレmRNAの3'ステムループ構造のプロセッシングを担うが、いずれかの遺伝子の機能喪失型変異によってクロマチン中のリンカーヒストンの化学平衡が保てなくなっても、cGASの分布が変化しSTING経路を介してI型IFNシグナルが増強する¹³⁾。

さらに、内在性の核酸が細胞質で代謝・認識されるメカニズムとして、レトロトランスポゾンの関与が指摘されている。ゲノム上のレトロトランスポゾンから転写されたmRNAとともに、自身がコードする逆転写酵素によって合成されたssDNAやRNA:DNAハイブリッドが、細胞質内でそれぞれADAR, TREX1とSAMHD1, RNaseH2によって代謝される¹⁾。実際、*TREX1*変異iPS細胞から分化させた神経細胞において、ゲノムの20%を占めるレトロトランスポゾンであるLINE1(long interspersed element 1)が蓄積しISGsの発現が亢進することが示されている¹⁴⁾。

AGS患者の脳内では主にアストロサイトがIFN α を産生することが示されており、それが特徴的な石灰化や白質異常をきたすとされる。皮膚や筋肉においても、体細胞が産生するIFN α がT細胞を活性化し炎症を惹起するとともに、B細胞を活性化して自己抗体を産生すると考えられる¹⁵⁾。

6. 病 型

(1)AGS1(OMIM#225750):*TREX1*変異による。欧米ではAGS2に次いで2番目に多く、本邦では最多の病型である。本邦ではヘテロ接合性変異によるデノボや優性遺伝性の症例が多いのが特徴とされ、体細胞モザイクによる症例も報告されている。出生直後から重度の神経症状を呈し死亡率が高く、早発型として典型的な経過をとる症例が多い。一方、優性遺伝性の症例では凍瘡様皮疹が有意に多くみられることが報告され

ている。全身性エリテマトーデスの診断基準を満たす症例も報告されており、自己免疫疾患との関連性が強いと考えられる。*TREX1*変異はAGSのほか、FCLやretinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy(RVCL)の病型を示すことがあり、またSLEの疾患感受性遺伝子としても報告されている。

(2)AGS2(OMIM#610181):*RNASEH2B*変異による。欧米では最も多い病型であるが、本邦での報告は少ない。早発型は少なく、生後1年以内に発症する遅発型が約9割を占める。重度の神経症状を呈する例が多いが、軽症例も報告されている。

(3)AGS3(OMIM#610329):*RNASEH2C*変異による。欧米では1割程度を占めるとされるが、本邦での報告はまだない。

(4)AGS4(OMIM#610333):*RNASEH2A*変異による。欧米でも本邦でも報告は少ない。ほぼ全例が生後1年以内に発症し、重度の神経症状を呈する。以上の*RNASEH2A-C*の変異も、SLEの疾患感受性遺伝子として報告されている。

(5)AGS5(OMIM#612952):*SAMHD1*変異による。欧米では1割強を占めるとされ、本邦でも2番目に多い病型である。重度の神経症状を呈する例が多く、脳内大血管障害を伴う症例も報告されているが、軽症例の報告もある。欧米では半数以上の症例に凍瘡様皮疹がみられる。全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群を合併する症例も報告されており、自己免疫疾患との関連性が強いと考えられる。*SAMHD1*変異もFCLの病型を示すことがある。

(6)AGS6(OMIM#615010):*ADAR*変異による。欧米では7%を占めるとされ、ヘテロ接合性変異による孤発例や優性遺伝性の症例も報告されている。早発型は1割以下と少なく、3割以上の症例は1歳以降に発症する。発症までは正常発達を示す症例が多く、軽症例も報告されている。凍瘡様皮疹を認める症例は少ないが、*ADAR*変異のヘテロ接合によって生じる遺伝性対側性色素異常症(dyschromatosis symmetrica hereditaria; DSH)の家系に生じた、AGSとDSHを合併した症例が本邦から報告され、DSHがAGS6の東アジア人に特有の皮膚症状である可能性が

想定されている¹⁶⁾。DSHなどの網状色素異常症も、I型IFN異常症を背景とした自己炎症性疾患の可能性がある。

(7)AGS7(OMIM#615846): *IFIH1* 変異による。他の病型と異なり、全例優性遺伝性である。早発型は2割程度と少なく、約3割の症例は1歳以降に発症する。発症までは正常発達を示す症例が多く、軽症例が最も多い病型とされる。急速進行性間質性肺炎を合併する無筋症性皮膚筋炎(ADM)において抗MDA5抗体が出現することが知られており、I型IFN異常症との関連が示唆されている。

(8)AGS8(OMIM#619486): *LSM11* 変異による。近親婚に生じたパキスタン人兄弟2症例ともに新生児期から過敏とけいれんを生じ、重度の発達遅滞と神経症状の悪化により2歳で死亡した。大脳基底核を含む頭蓋内石灰化とびまん性に異常な白質、特に側頭葉と前頭葉で重度の脳萎縮を示し、IFNスコアの上昇を弟で認めた。

(9)AGS9(OMIM#619487): *RNU7-1* 変異による。新生児期に緊張または痙性が増加し痙性ジストニア、両麻痺、または四肢麻痺を発症する。認知を保つ例もあるが、ほとんどの患者は発話に障害を持つ。

7. 治療

確立した治療法はなく、対症療法にとどまる。IFN α シグナルを抑える目的でJAK阻害薬が投与され、有効性が報告されている¹⁷⁾。また、内因性のRNAの安定化に寄与する逆転写酵素阻害薬の効果も期待されている¹⁴⁾。

凍瘡様皮疹に対しては、凍瘡に準じてステロイド外用や血管拡張剤の内服などが行われるが、効果は限定的である。

8. 予後

典型的には、幼少期から重度の神経症状や発達障害を認め、生命予後は悪い。ただ近年、軽症例の報告が増えており、同じ変異を持つ同一家系内でも重症度が異なる症例も報告されている(図2)¹⁸⁾。

乳児発症STING関連血管炎(SAVI)

1. 概念・定義

STINGは、DNAウイルス感染症に対するI

型IFN産生に必須のセンサー補助因子として、2009年に同定された分子である。2014年に、生後間もなく全身性の炎症とともに皮膚血管障害と炎症性肺疾患を発症した6症例において、STINGをコードする*STING1*(*STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1*)の機能獲得型変異が同定されたことから、命名された疾患(OMIM#615934)である¹⁹⁾²⁰⁾。AGSと並んで自己炎症性I型IFN異常症の代表である。

2. 疫学

世界で20家系30症例ほどが報告されているが、本邦ではまだ少数例のみである²¹⁾²²⁾。

3. 臨床症状・検査所見

出生後8週間以内に皮膚症状と呼吸器症状にて発症する。多くの症例に発熱を伴うが、熱型や発熱期間はさまざまである。出生直後から顔面や四肢に紅斑や紫斑を呈することもあるが、寒冷刺激などを契機に頬や耳介、鼻尖などに紅斑を生じ、その中央に潰瘍や壊疽を伴う。指趾先端にも紫斑や潰瘍・壊疽を認め、爪の欠損や形成異常を伴う。大腿や上腕に網状皮斑を呈することもある。ダーモスコピーで爪母を観察すると、毛細血管の不整や係蹄の消失がみられる。

また、乳児期から間質性肺炎や肺線維症を発症し、呼吸機能が低下する。胸部CTにおいてすりガラス様などの間質影を両側性に認め、蜂巣肺を呈することもある。

病理組織学的には、皮膚微小血管周囲に核塵を伴う好中球やリンパ球の浸潤やフィブリン析出を認める。STINGは、皮膚では主に血管内皮細胞に発現することから、STINGの恒常的活性化に伴う血管内皮細胞の活性化がその傷害にかかわると考えられる。一方、肺では胸膜下や肺胞壁の気腫性変化、肺実質のリンパ球浸潤と間質の線維化を認め、浸潤するリンパ球は主にB細胞である。STINGは、肺では2型肺胞上皮や気管上皮、肺胞マクロファージに発現することが関与すると考えられる。

4. 診断

現時点で明確な診断基準は示されていないが、典型的な乳児期発症の発熱を伴う皮膚と肺症状にて疑い、*STING1* 遺伝子に疾患関連変異を認

めれば確定する。

5. 病因・病態

STINGは4回膜貫通型タンパクで、エクソン5~8の領域がcGAMP結合にかかわる。SAVIで見られる変異はこの領域あるいはその近傍にあり、特にSTINGが二量体を形成する部位の近傍あるいは二量体形成に重要なリンカー領域の近傍に位置する。したがって、それらの変異は、STINGの二量体形成を安定化させることによって、I型IFNの転写を亢進させると考えられる。

6. 治療

確立した治療法はない。ステロイドをはじめ各種免疫抑制・調節薬、免疫グロブリンはいずれも無効あるいは限定的な効果しかなく、エタナセプト、インフリキシマブ、アナキンラ、トシリズマブ、リツキシマブ、ベリムマブなどの生物学的製剤によっても著効は得られていない。間質性肺疾患に対して両側の肺移植を行っても無効であったと報告されている。一方、近年JAK1/2阻害薬のバリシチニブの有効効率が報告されており、理論的にも効果が期待される¹⁷⁾。

7. 予 後

多くの症例は生後8週までに発症し、原病による臓器障害に合併した肺炎や気管支炎などの呼吸器感染症、蜂窩織炎や壊死性筋膜炎などの皮膚感染症を繰り返す。10歳代で死亡した症例が報告されている一方、3歳以降や20歳以降に発症し、60歳代や80歳代まで生存している高齢患者も報告されている。皮膚と肺以外の合併症として、壊死性肉芽腫性肝炎と胆汁うっ滞性肝炎をきたした症例が1例ずつ報告されている。

家族性凍瘡様ループス(FCL)

前述したように、凍瘡様ループス(chilblain lupus)は皮膚エリテマトーデスの一つであり、全身性エリテマトーデスの皮膚症状のこともあるが、家族性、常染色体優性遺伝性に発症するものをFCLと呼ぶ。I型IFN異常症であることが指摘されてきたが、近年、原因遺伝子が同定され、AGSやSAVIの1病型とも考えられている。

原因として、AGS1の原因であるTREX1(*Chilblain lupus 1*: OMIM#610448)、AGS5の原因であるSAMHD1(*Chilblain lupus 2*: OMIM

#614415)、SAVIの原因であるSTING1遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されている。AGSにみられる神経症状やSAVIにみられる肺症状を認めないことを特徴とするが、TREX1変異を持つ同一家系内に、AGSとFCLの患者双方を認める例も報告されており、厳密には区別できないと考えられる(図2)¹⁸⁾。

おわりに

AGS, SAVI, FCLを中心に、I型IFN異常症を呈する自己炎症性凍瘡様ループスについて解説した。自己炎症性I型IFN異常症は、古典的な自己炎症性インフラマソーム異常症と異なり、自己免疫疾患に近い自己炎症性疾患として位置づけることができる。凍瘡というありふれた皮膚症状を通じて、核酸の代謝・認識からI型IFN応答に至る分子メカニズムと、自己炎症と自己免疫の境界を見つめていただけると幸いである。

文 献

- 1) Kanazawa N. Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 475.
- 2) 岡本圭祐, 森尾友宏. 核酸シグナル異常によるI型インターフェロン症. *医のあゆみ* 2018 ; 267 : 696.
- 3) 小田紘嗣. インターフェロンと疾患. *日本臨牀* 2018 ; 76 : 1730.
- 4) Bennet L, Palucka AK, Arch E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 711.
- 5) Crow YJ. Type I interferonopathies : a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2011 ; 1238 : 91.
- 6) Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. *Annu Rev Med* 2017 ; 68 : 297.
- 7) Kanazawa N. Nakajo-Nishimura syndrome : an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. *Allergol Int* 2012 ; 61 : 197.
- 8) Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, et al. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases : A Japanese multicenter

- experience. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 905960.
- 9) Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcification of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 1984 ; 15 : 49.
 - 10) Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol* 2015 ; 15 : 429.
 - 11) 阿部純也, 西小森隆太, 平家俊男. Aicardi-Goutières 症候群 (AGS), Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation (SPENCDI). *日本臨牀* 2018 ; 76 : 1815.
 - 12) Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, et al. A nationwide survey of Aicardi-Goutières syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions : Japanese cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53 : 448.
 - 13) Ugenti C, Lepelley A, Depp M, et al. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing. *Nature Genet* 2020 ; 52 : 1364.
 - 14) Thomas CA, Tejwani L, Trujillo CA, et al. Modeling of TREX1-Dependent Autoimmune Disease using Human Stem Cells Highlights L1 Accumulation as a Source of Neuroinflammation. *Cell Stem Cell* 2017 ; 21 : 319.
 - 15) Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al. Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease. *Immunity* 2012 ; 36 : 120.
 - 16) Kono M, Matsumoto F, Suzuki Y, et al. Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria and Aicardi-Goutières Syndrome 6 Are Phenotypic Variants Caused by ADAR1 Mutations. *J Invest Dermatol* 2016 ; 136 : 875.
 - 17) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018 ; 128 : 3041.
 - 18) 花見由華, 山本俊幸, 金澤伸雄, ほか. エカルディ・グティエール症候群 (家族性凍瘡様ループス) の父子例—当初中條—西村症候群を疑った症例. *J Visual Dermatol* 2017 ; 16 : 133.
 - 19) Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Eng J Med* 2014 ; 371 : 507.
 - 20) 河合利尚. 乳児発症 STING 関連血管炎. *日本臨牀* 2018 ; 76 : 1825.
 - 21) Nishida T, Nakano K, Inoue Y, et al. Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with an onset in infancy diagnosed after the development of atypical pulmonary lesions during treatment as juvenile idiopathic arthritis. *Intern Med* 2021 ; 60 : 1109.
 - 22) Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, et al. Severe liver disorder following liver transplantation in STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *J Clin Immunol* 2021 ; 41 : 967.

* * *